

Aus der 1. Medizinischen Klinik und Poliklinik der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Leiter: Professor Dr. H.P. Wolff)

TELEMETRISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUR ANTIHYPERTENSIVEN
WIRKUNG VON PINDOLOL UND EINER RESERPIN-MEFRUSID-
KOMBINATION AUF DEN BLUTDRUCK HOCHDRUCKKRANKER UN-
TER ALLTÄGLICHER UND ERGOMETRISCHER BELASTUNG

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
dem Fachbereich vorgelegt

von
Günter Fries
aus Neustadt a.d. Weinstraße

Mainz, 1980

1981



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554412_0011

Aus der 1. Medizinischen Klinik und Poliklinik der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Leiter: Professor Dr. H.P. Wolff)

TELEMETRISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUR ANTIHYPERTENSIVEN
WIRKUNG VON PINDOLOL UND EINER RESERPIN-MEFRUSID-
KOMBINATION AUF DEN BLUTDRUCK HOCHDRUCKKRANKER UN-
TER ALLTÄGLICHER UND ERGOMETRISCHER BELASTUNG

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
dem Fachbereich vorgelegt

von
Günter Fries
aus Neustadt a.d. Weinstraße

Mainz, 1980



Dekan:	Professor Dr. med. H. Leithoff
1. Gutachter:	Professor Dr. med. B. Krönig
2. Gutachter:	Professor Dr. med. H. Spitzbarth

Tag der mündlichen Prüfung: 1. Feb. 1981

INHALTSVERZEICHNIS

SEITE

1.	Einleitung	6
1.1.	Auswahlkriterien für Antihypertensiva	6
1.2.	Prognostische Bedeutung von Ruhe- und Belastungs- blutdruck	7
1.3.	Beurteilung von Antihypertensiva	9
1.4.	Die zu untersuchenden Substanzen	11
1.4.1.	Pindolol	11
1.4.1.1.	Chemie und Pharmakologie	11
1.4.2.	Reserpin	20
1.4.2.1.	Chemie und Pharmakologie	20
1.4.3.	Mefrusid	25
1.4.3.1.	Chemie und Pharmakologie	25
1.5.	Blutdruck bei körperlicher Belastung	30
2.	Problemstellung	34
3.	Untersuchungsmethode und Patientengut	36
3.1.	Mikrokatheterblutdrucktelemetrie	36
3.2.	Vorbereitung des Patienten zur Messung - Punktion	37
3.3.	Apparativer Aufwand	38
3.3.1.	Patientenseitiger Teil	38
3.3.2.	Stationäre Empfangs- und Registriereinheit	45
3.3.3.	Eichung	46
3.4.	Untersuchungsprogramm	47
3.5.	Untersuchungsablauf	49

3.5.1.	Normierte Perioden	49
3.5.2.	Fahrradergometrie	52
3.6.	Auswertung der Meßkurven	54
3.7.	Statistische Auswertung	59
3.8.	Patientengut	60
4.	Ergebnisse	65
4.1.	Pindolol	65
4.1.1.	Normierte Perioden	65
4.1.2.	Blutdruckverhalten während der Nacht	69
4.1.3.	Zusammenfassende Darstellung	72
4.1.3.1.	Wirkungsdifferenzierung	72
4.1.3.2.	Tageszeitliche Unterschiede im antihypertensiven Effekt	78
4.1.4.	Individuelles Blutdruckverhalten - Nebenwirkungen	78
4.1.5.	Ergometerbelastung	85
4.2.	Reserpin-Mefrusid-Kombination	91
4.2.1.	Normierte Perioden	91
4.2.2.	Blutdruckverhalten während der Nacht	96
4.2.3.	Zusammenfassende Darstellung	98
4.2.3.1.	Wirkungsdifferenzierung	99
4.2.3.2.	Tageszeitliche Unterschiede im antihypertensiven Effekt	100
4.2.4.	Individuelles Blutdruckverhalten - Nebenwirkungen	100
5.	Diskussion	107
5.1.	Pindolol	107

	SEITE
5.1.1. Wirkungsdifferenzierung	107
5.1.2. Wirkungsverlauf	111
5.1.3. Wirkungsausmaß	115
5.1.4. Ergometrie	116
5.2. Reserpin-Mefrusid-Kombination	119
5.2.1. Wirkungsdifferenzierung	119
5.2.2. Wirkungsverlauf	121
5.2.3. Wirkungsausmaß	123
6. Zusammenfassung	125
7. Literaturverzeichnis	129
Dank	147
Lebenslauf	148

1. EINLEITUNG

1.1. Auswahlkriterien für Antihypertensiva .

Nach KOHN (93) liegt die arterielle Hypertonie mit ihren Komplikationen als Todesursache noch vor den malignen Tumoren. Das ist um so bedauerlicher als die lebensverlängernde Wirkung einer frühzeitig einsetzenden Therapie durch mannigfache Untersuchungen eindeutig nachgewiesen ist (Übersicht bei ARNOLD (10).

Der Auswahl geeigneter Medikamente für die notwendige konsequente Langzeitbehandlung des Hypertonikers kommt dabei eine besondere Bedeutung zu. Probleme ergeben sich hier nicht zuletzt aus den recht unangenehmen Nebenwirkungen der bisher gebräuchlichen antihypertensiv wirksamen Substanzen.

Neuere Entwicklungen auf therapeutischem Gebiet, wie z.B. die Verwendung von beta-Rezeptoren blockierenden Substanzen, aber auch das Abwenden von der Mono- mit Bevorzugung der Kombinationstherapie (83) haben die Nebenwirkungen auf ein für den Patienten erträgliches Maß reduziert. Eine wichtige Voraussetzung für das "Durchhalten" der Behandlung ist damit erfüllt. Neben der Forderung nach geringen Nebenwirkungen wird man auch auf eine möglichst einfache "Handhabung" des Medikamentes durch den Patienten - nur wenige Tabletten, die am be-

sten in einer Tagesration eingenommen werden können - Wert legen müssen, da die Therapiewilligkeit nicht unerheblich davon abhängt (67).

Als weitere, noch gewichtigere Auswahlkriterien sind mögliche Unterschiede im Wirkprofil der einzelnen Substanzen anzusehen, welche sich auf deren verschiedenartige pharmakologische Wirkmechanismen gründen.

Der langfristige Erfolg einer antihypertensiven Therapie hängt dann wesentlich davon ab, inwieweit das Wirkprofil des Medikamentes mit der individuellen Blutdruckreaktion des Patienten übereinstimmt.

Das Erfassen beider Variablen ist aber letztendlich auch ein meßtechnisches Problem.

1.2. Prognostische Bedeutung von Ruhe- und Belastungsblutdruck

Der Ruheblutdruck, wie er in der ärztlichen Praxis gemessen wird, hat - wie auch der Basisblutdruck nach SMIRK (167) oder der Entspannungsblutdruck nach MEESMANN (119) - nur die Bedeutung eines Gelegenheitsblutdruckes, d.h., daß er nur einen punktuellen Ausschnitt aus dem wahren Alltagsblutdruckprofil darstellt (95).

Der Grund dafür liegt in dem außerordentlich dynamischen Verhalten der Meßgröße Blutdruck, was schon früh erkannt wurde (2, 31, 39).

Tageszeitliche Einflüsse, Lagewechsel und körperliche Aktivität, Emotionalitäten (wie z.B. Schmerz- oder Erregungszustände), wozu auch situative Blutdrucksteigerungen, wie sie in Form der "Sprechstundenhypertonie" auftreten, gerechnet werden, und bei der die Unterschiede zwischen den zu Hause und in der Sprechstunde gemessenen Werten bis zu 70 mmHg systolisch und 40 mmHg diastolisch betragen können (27), sind mögliche Ursachen der Blutdruckvariabilität bei Gesunden und Hochdruckkranken (Übersicht bei KRÖNIG (96)).

Nach Untersuchungen von u.a. UEXKÜLL (173) und RICHARDSON u. Mitarb. (149) findet sich aber bei Hypertonikern schon unter Ruhebedingungen eine größere Schwankungsbereitschaft des Blutdruckes. Zweifel an der Aussagekraft des Ruheblutdruckes (14) wurden durch die Möglichkeit, den Blutdruck direkt, "blutig" zu messen, gefördert.

Der Frage, welche Blutdruckwerte für die langfristige Prognose entscheidend sind, gegen die sich unsere therapeutischen Bemühungen in erster Linie richten müssen, ist man durch Untersuchungen von BACHMANN (17) und KRÖNIG (96) nähergekommen. Diese Autoren konnten u.a. zeigen, daß Hypertoniker (vor allem in WHO - Stadium (185) II und III) schon unter alltäglichen Belastungen mit einem Überschießenden Druckanstieg reagieren. Mit dieser Neigung zur Belastungshypertonie lassen sich auch Beobachtungen interpretieren, die im angloamerikanischen Bereich unter dem Begriff "hypertensive heart disease"

bekannt sind, nämlich Zeichen (klinisch, radiologisch und im EKG) einer Linksherzhypertrophie, ohne daß der Ruheblutdruck wesentlich den Normbereich überschreitet (94).

1.3 Beurteilung von Antihypertensiva

Diesen Erkenntnissen steht die Tatsache gegenüber, daß zur Beurteilung der antihypertensiven Wirksamkeit eines Pharmakons zumeist die Beeinflussung des Blutdruckes im Liegen, Sitzen oder Stehen herangezogen wird (Übersicht bei: BOCK u. COTTIER (29), GROSS (63), PICKERING (141), HEINTZ u. LOSSE (74), STURM (168), vereinzelt auch standardisierte ergometrische Belastung (36, 188).

Das mag durch methodische Schwierigkeiten bedingt sein. Die indirekte Blutdruckmessung nach Riva-Rocci-v.Recklinghausen-Korotkov, welche immer noch die Standardmethode bei solchen Studien ist, eignet sich kaum zu Messungen am Patienten unter Alltagsbelastungen. Das liegt zum einen an der Schwierigkeit beim Patienten, der sich bewegt, exakt die Korotkov'schen Töne zu auskultieren (abgesehen von der möglichen Verfälschung solcher Meßwerte durch die notwendige intensive Interaktion von Untersucher und Patient (45), und durch das bewußte Erleben des Meßvorganges in einer "Prüfstandatmosphäre"), zum anderen erbringt die indirekte Messung infolge veränderter Hämodynamik unter Belastung fehlerhafte Resultate mit sowohl systo-

lischen, aber vor allem diastolischen Abweichungen vom "wahren" intraarteriell gemessenen Wert (s.u.).

Durch die Verwendung der von KRÖNIG u. Mitarb. (100) entwickelten Mikrokatheter-Blutdrucktelemetrie gelingt es, die exakten Blutdruckwerte auch unter Alltagsbelastungen wie Gehen oder Treppensteigen zu erfassen, d.h. in Situationen, welche das Blutdruckniveau am nachhaltigsten beeinflussen. Die Messungen sind am frei sich bewegenden Patienten möglich, ohne ihn in seiner Leistungsfähigkeit zu beeinträchtigen. Da direkte Einwirkungen auf den Patienten während der Messungen nicht erfolgen, ist er der störenden Beobachtungssituation entzogen.

Mit der genannten Methode wurden an unserer Klinik schon eine Reihe blutdruckwirksamer Substanzen - Thiabutazid, Spironolaktone, α -Methyl-Dopa, Reserpin, Guanethidin - bezüglich der Wirksamkeit auf den Belastungsblutdruck Hochdruckkranker untersucht (97, 98). In einer weiteren klinisch-pharmakologischen Studie sollen nun der beta-Rezeptorenblocker Pindolol (Visken^R) und eine Reserpin-Mefrusid-Kombination unter Alltagsbelastungsbedingungen - Pindolol auch zusätzlich unter standardisierter fahrradergometrischer Belastung - geprüft werden.

Nachfolgend zuerst einige Angaben zur Chemie und Pharmakologie der zu untersuchenden Substanzen.

1.4. Die zu untersuchenden Substanzen

1.4.1. Pindolol

1.4.1.1. Chemie und Pharmakologie

Pindolol (Visken^R) ist eine beta-Rezeptoren blockierende Substanz mit der chemischen Bezeichnung: 1-(Indol-4-yl-oxy)-3-isopropyl-aminopropan-2-ol. Es handelt sich dabei um ein Indolderivat, das sich vom "Standard" beta-Rezeptorenblocker Propranolol nur durch den Austausch des zweiten Benzolringes gegen einen Pyrrolring unterscheidet und folgende Strukturformel hat (113):

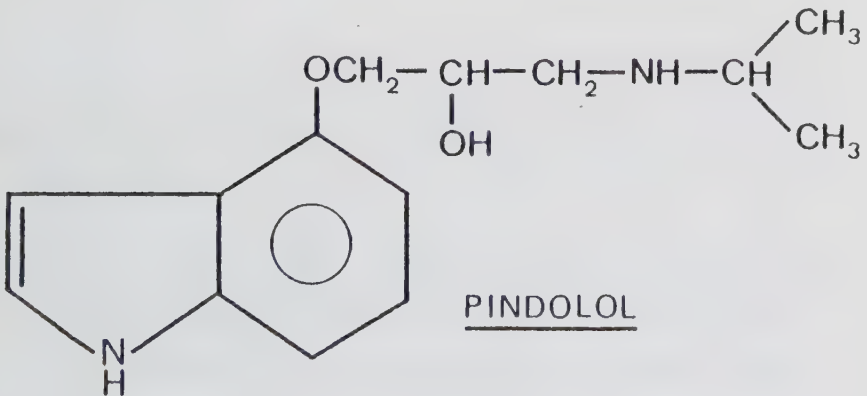


Abb. 1: Chemische Strukturformel von Pindolol

Die wirksamsten beta-Sympathikolytika tragen ebenso wie Isoproterenol, ein spezifischer beta-Rezeptoren-Stimulator, eine Isopropylaminogruppe in der Seitenkette am aromatischen Ringsystem (Übersicht bei BACHMANN (13)), die für die Bindung des Moleküls am Rezeptor verantwortlich ist (115). Diese chemische Verwandtschaft erklärt auch das Vorkommen einer beta-sympathomimetischen Restaktivität, die sog. "intrinsic sympathetic activity" wie sie Pindolol besitzt (20, 113, 125).

Bekanntlich lassen sich, wie von AHLQUIST (4) bereits 1948 postuliert, zwei Arten adrenerger Rezeptoren, nämlich alpha- und beta-Rezeptoren unterscheiden, wobei letztere durch LANDS u. Mitarb. (106) nochmals in einen beta-1- und beta-2-Typ unterteilt wurden.

Die typischen Effekte einer beta-1-adrenergen Stimulation bestehen beispielsweise am Herzen in einer Zunahme von Herzfrequenz, Kontraktilität und Erregungsleitungsgeschwindigkeit; daneben kommt es zu einer Erschlaffung der Darmmuskulatur und zu einer Steigerung der Lipolyse. Werden beta-2-Rezeptoren erregt, so beobachtet man eine Erschlaffung der Uterus- und Bronchialmuskulatur und eine vermehrte Glykogenolyse (161).

Die beta-Sympathikolytika konkurrieren gemeinsam mit Adrenalin, Noradrenalin und dem "unphysiologischen" Isoprenalin um Bindung an die beta-Rezeptoren. Doch fehlt diesen Substanzen die den Agonisten eigene, stark erregende Wirkung auf den Rezeptor,

der, wenn einmal vom beta-Sympathikolytikum besetzt, für die Agonisten nicht mehr zugänglich, d.h. "blockiert" ist. Beta-Rezeptorenblocker hemmen dadurch spezifisch und kompetitiv (= reversibel) die typischen Effekte einer beta-adrenergen Stimulation (21).

Für Pindolol wurde die starke beta-blockierende Aktivität bei geringer Chinidinartigkeit zuerst durch SAAMELI (153, 154) in "vitro" am isolierten Meerschweinchenvorhof nachgewiesen. Hinweise für eine kompetitive Wirkung lieferten GIUDICELLI u. Mitarb. (62).

Pindolol, das sowohl beta-1- als auch beta-2-Rezeptoren hemmt, d.h. nicht selektiv wirkt (71), zeigt dieselben prinzipiellen Wirkungen wie alle vergleichbaren Substanzen, unterscheidet sich aber doch in seinem Wirkmuster von anderen beta-Rezeptorenblockern wie z.B. Propranolol durch folgende Eigenschaften:

- 1) Bei oraler Gabe etwa 20-40 x stärkere beta-blockierende Wirksamkeit (in bezug auf Hemmung der Belastungstachykardie) als Propranolol (76).
- 2) Die Ruheherzfrequenz wird nicht oder nur mäßig gesenkt (56, 66, 84, 139), wohl aufgrund einer noch vorhandenen adrenergen sympathischen Eigenwirkung ("intrinsic sympathetic activity").
- 3) Pindolol hat kaum kardiodepressive Eigenschaften (51).

- 4) Pindolol besitzt keine wesentliche bronchokonstriktorischen Wirkungen (64, 184), wahrscheinlich auch als Folge der noch vorhandenen "intrinsic activity".
- 5) Wesentliche Veränderungen zentraler hämodynamischer Parameter treten unter Ruhebedingungen nicht auf (s.u.).

Unterschiedliche hämodynamische Effekte der einzelnen beta-Rezeptorenblocker sind aber nicht entscheidend hinsichtlich der antihypertensiven Wirksamkeit; sie alle senken den Blutdruck bei Anwendung isodynamischer Dosen etwa im gleichen Ausmaß (40, 124).

Obgleich die beta-Sympathikolytika schon seit 1964 in der Hypertoniebehandlung verwendet werden (143), ist der genaue Wirkungsmechanismus der Blutdrucksenkung immer noch unklar. Akute intravenöse Verabreichung eines beta-Rezeptorenblockers bleibt im allgemeinen ohne stärker mindernden Einfluß auf den Blutdruck. So sahen GIUDICELLI u. Mitarb. (62) bei anästhesierten Hunden nach parenteraler Pindololgabe in beta-sympathikolytischen Dosen keinen Blutdruckabfall. In ähnlichen Experimenten an betäubten Ratten mit steigenden intravenösen Dosen bis 1 mg/kg Körpergewicht Pindolol fand sich sogar ein Blutdruckanstieg (190).

Diese mangelnde Blutdruckwirksamkeit läßt sich durch die Beobachtung erklären, daß der akuten Abnahme des Herzzeitvolumens

(HZV) eine Zunahme des peripheren Widerstandes (PW) gegenübersteht und der arterielle Mitteldruck somit gleich bleibt (70). Tatsächlich wird dieses Verhalten von HZV und PW vor allem unter dem Einfluß von Propranolol gesehen (108). Bei Pindolol sind diese hämodynamischen Parameter zumindest bei Patienten in Ruhe kaum verändert. Beispielsweise blieben bei Hypertonikern, denen ANLAUF u. BOCK (8) 0,8 mg Pindolol intravenös gab, Blutdruck, HZV und PW im Mittel konstant. Ähnlich sah man bei Herzgesunden nach akuter oraler Gabe keine klinisch relevanten Änderungen der entsprechenden hämodynamischen Parameter (91) oder sie sind deutlich geringer als unter äquivalenten Propranololdosen (107). Während körperlicher Belastung allerdings (56) oder bei Patienten mit hyperkinetischem Herzsyndrom (91) ist der Abfall des HZV und der Anstieg des PW markanter.

Gegen eine zumindest alleinige Beteiligung der beta-Sympathikolyse am antihypertensiven Mechanismus sprechen sowohl die oben angeführten akuten hämodynamischen Befunde als auch andere Argumente. So sind z.B. zur Blutdrucksenkung erheblich höhere Dosen notwendig als zur beta-Rezeptorenblockade, und der Blutdruckabfall stellt sich erst mit ziemlicher Verzögerung ein. Andererseits senkt d-Propranolol, ein Isomer, das kaum beta-blockierend wirkt, auch den Blutdruck nicht (146). Somit scheint die beta-blockierende Eigenschaft wenigstens bei Propranolol für den antihypertensiven Wirkmechanismus doch essentiell zu sein.

Zur Zeit stehen als mögliche Angriffspunkte noch zur Diskussion:

1. Reninsuppression,
2. Beeinflussung der Barrorezeptoren,
3. zentrale Wirkung,
4. Verminderung des Plasmavolumens,
5. Wirkung von Metaboliten,
6. lokalanästhetischer Effekt.

Keine der Theorien ist unwidersprochen, schlüssige Beweise stehen noch aus (90, 124).

KLAUS u. Mitarb. (90) halten eine Dämpfung beta-Rezeptoren vermittelter (überhöhter) Anstiege des HZV mit nachfolgender gradueller Abnahme des peripheren Gesamtwiderstandes über periphere autoregulatorische Vorgänge für den wahrscheinlichsten antihypertensiven Wirkungsmechanismus.

Nach den bisher vorliegenden Erfahrungen mit beta-Rezeptorenblockern gibt es Anhaltspunkte dafür, daß bei Langzeitanwendung diesen Substanzen neben den antihypertensiven Eigenschaften auch eine kardio- und gefäßprotektive Wirkung eigen ist. So scheint es unter dem Einfluß der beta-Rezeptorenblockade zu einer Abnahme der Myokardinfarkthäufigkeit, einer Reduzierung der Infarktletalität und einer Verminderung der Infarktausdehnung zu kommen (89, 144).

Wirkungsvoll lassen sich beta-Rezeptorenblocker in der Behandlung von Herzrhythmusstörungen und pektanginöser Beschwerden einsetzen, wie es sich auch für Pindolol zeigen ließ (57, 156).

Resorption - Plasmaspiegel

Pindolol wird nach oraler Einnahme rasch und nahezu vollständig aus dem Magen-Darm-Kanal absorbiert; die Resorptionsquote liegt bei 70-90 %. Die Substanz wird zu 57 % an Serumproteine gebunden. Innerhalb von etwa 80-90 min wird der maximale Plasmaspiegel erreicht. Er fällt nach ungefähr 3 h mit einer Halbwertszeit von 3,6 h ab.

Die absolute Höhe des Plasmaspiegels nach oraler oder intravenöser Zufuhr kann interindividuell sehr variieren (65, 137, 172). Daraus läßt sich aber kein Urteil über die Stärke der beta-sympathikolytischen Wirkung bei den einzelnen Patienten ableiten. Die Pindololplasmaspiegelkonzentrationen korrelieren nämlich nur intraindividuell positiv mit der beta-blockierenden Aktivität (66).

Metabolismus - Ausscheidung

Die Substanz wird in beträchtlichem Umfang metabolisiert; aber noch nicht alle Stoffwechselwege sind bekannt. Sie wird zu 80 % mit dem Urin ausgeschieden; 40 % davon unverändert, der Rest besteht aus polaren Metaboliten, in der Hauptsache Glukuronide und Schwefelsäurekonjugate (181). Wichtig ist die Tatsache, daß auch bei eingeschränkter Nierenfunktion die beta-sympathikolytische Wirkung von Pindolol weder verlängert noch verstärkt wird (133, 181).

Wirkungseintritt - Wirkungsdauer

OLSSON u. VARNAUSKAS (134) zeigten am Modell der Isoprenalin-induzierten Tachykardie bei gesunden Versuchspersonen, daß die antagonisierende Wirkung einer oralen Einzeldosis von 5 mg bzw. 10 mg nach 45 min bzw. 30 min einsetzt. Trotz der kurzen Plasmahalbwertszeit (s. o.) hält die Wirkung interessanterweise bis zu 15 h bzw. bei 10 mg sogar bis zu 24 h an. Die Erklärung hierfür ist, daß Plasmakonzentrationsabfall und Wirkungsverlust unterschiedlicher Kinetik folgen (86).

Nach oraler Gabe von beta-Rezeptorenblockern kann man erwarten, daß die Blutdrucksenkung verzögert nach etwa 1 - 2 Behandlungstagen einsetzt (1). MORGAN u. Mitarb. (126) beobachteten allerdings eine wirksame Blutdrucksenkung bei ihren mit Pindolol behandelten Patienten erst nach etwa einer Woche. Einen optimalen Effekt sahen einige Untersucher erst nach 4wöchiger Behandlung (48, 126, 172).

Gewebsverteilung

In Ratten reichert sich ^{14}C -Pindolol zentral stark im Septum- und Cortexbereich, peripher hauptsächlich in Aorta und Leber an. In Herz und Lunge finden sich nur geringe Mengen (59).

Kontraindikationen - Nebenwirkungen

Als Kontraindikationen für die Behandlung mit Pindolol gelten wie für alle beta-Rezeptorenblocker eine manifeste Herzinsuffizienz, AV-Block II. und III. Grades und Asthma bronchiale. Eine relative Kontraindikation besteht bei Vorliegen obstruktiver Atemwegserkrankungen und bei Diabetes mellitus vor allem wegen der erhöhten Hypoglykämiegefahr mit zusätzlicher Verschleierung von Hypoglykämiesymptomen wie Tachykardie, Unruhe und Schwitzen (161).

Gelegentliche Nebenwirkungen einer beta-sympathikolytischen Therapie sind (in abnehmender Häufigkeit) gastrointestinale Störungen, Auslösung oder Verstärkung peripherer Durchblutungsstörungen, Herzinsuffizienz, Schlafstörungen und Schwindelanfälle (89).

1.4.2. Reserpin

1.4.2.1. Chemie und Pharmakologie

Reserpin ist ein Alkaloid vom "Indoltyp" (Abb. 2) aus der Wurzel von *Rauwolfia serpentina* Benthaim, das 1952 isoliert (128) und in die Hochdrucktherapie eingeführt wurde (187), nachdem schon zuvor über die antihypertensive Wirksamkeit von *Rauwolfia*-Extrakten berichtet worden war (174).

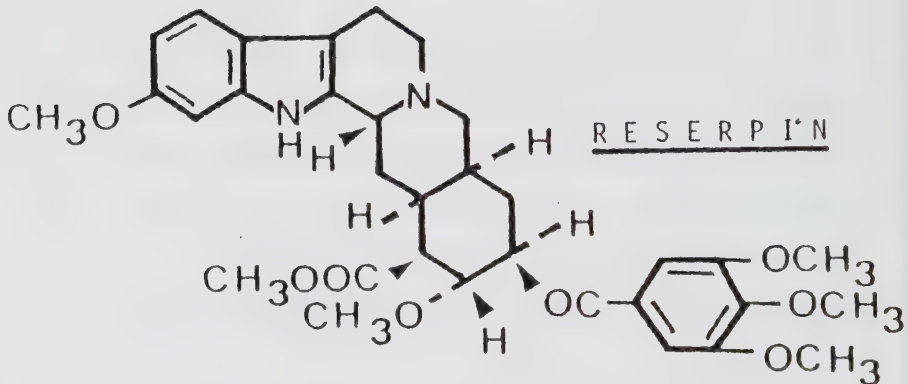


Abb. 2: Chemische Strukturformel von Reserpin

Die wesentlichen Wirkungen von Reserpin sind Blutdrucksenkung und ein zentraler sedativer Effekt. Beides beruht hauptsächlich auf seiner Fähigkeit, die Speicher biogener Amine im ZNS (Dopamin, Serotonin, Katecholamine) und in den Ganglien und postganglionären Neuronen des sympathischen Nervensystems (Adrenalin, Noradrenalin) zu entleeren (81, 102).

Wie BURNS u. RAND (32) zeigen konnten, ist die Blutdrucksenkung Folge der peripheren Reserpinwirkung. Die Abnahme des Katecholamingehaltes in den "sympathischen Nervenendigungen" vermindert den Sympathikotonus, was an den Widerstandsgefäßen die Reflexerregbarkeit abschwächt und über ein Absinken des peripheren Widerstandes zum Blutdruckabfall führt. Durch die allgemein verminderten sympathischen Reflexe kommt es auch nicht zu einer reflektorischen Steigerung des Herzzeitvolumens, das sich in Ruhe und unter körperlicher Belastung nicht wesentlich verändert (10). Unter chronischer Therapie jedoch ist es gewöhnlich reduziert (34).

Mit dem Blutdruckabfall geht meistens eine Sinusbradykardie einher, die wie andere Nebenwirkungen auf dem relativen Überwiegen des Vagus beruht.

Die Katecholaminverarmung ist in den einzelnen Organen unterschiedlich ausgeprägt. Im Herzen zum Beispiel ist sie am größten (131).

Nach HITZENBERGER (77) bietet sich hier eine Möglichkeit, den Blutdruckabfall über eine alleinige Verminderung des

Herzzeitvolumens zu erklären, da Zweifel bestehen, ob die niedrigen therapeutischen Reserpindosen den Katecholamingehalt der adrenergen Nervenendigungen soweit senken, daß es zu einer entsprechenden Abnahme des peripheren Widerstandes kommt. Für eine Dosis von 0,5 mg/die ist aber eine ausreichende Katecholamin-Depletion nachgewiesen worden (38).

Am wenigsten ändert sich der Katecholamingehalt des Nebennierenmarkes unter Reserpineinfluß. Dadurch kann es - infolge erhöhter Empfindlichkeit der adrenergen Rezeptoren - zu krisenhaftem Blutdruckanstieg kommen. Solche Zustände treten aber selten auf, da hier die zentrale affektdämpfende Wirkung niedriger Reserpindosen - erst höhere Dosen sedieren - die Hochdrucktherapie unterstützen (83).

Die Blutdruckwirksamkeit von Reserpin läßt sich im Tierversuch demonstrieren; etwa 1/2 Stunde nach i.v.-Injektion einer Einzeldosis von 0,5 - 1 mg/kg KG kommt es bei narkotisierten Hunden zu einem Abfall des arteriellen Mitteldruckes um durchschnittlich 63 mmHg, bei einigen Tieren sogar um mehr als 100 mmHg! Beim wachen Tier ist der Effekt allerdings bei weitem nicht so ausgeprägt (171).

Auch beim Menschen scheint eine ähnlich starke Blutdrucksenkung durch parenterale Reserpinzufuhr im Prinzip möglich. ARNOLD u. OERTEL (11) sahen bei einem Patienten mit essentieller Hypertonie nach einmalig 5 mg Reserpin i.v. innerhalb von zwei Stunden einen Blutdruckabfall von fast 120 mmHg (!) systolisch und 70 mmHg (!) diastolisch; der Blut-

druck - durch Ephetonin wieder angehoben - blieb danach 14 Tage im Normbereich.

Wenn auch zwischen oraler und i.v.-Applikation von Rauwolfiaalkaloiden außer beim Wirkungseintritt keine Unterschiede bestehen sollen (189), so finden sich unter chronischer oraler Medikation keine solch drastischen Blutdruckreaktionen. Zwar beobachtete SARRE (159) bei den meisten seiner behandelten Patienten Blutdrucksenkungen von mehr als 30 mmHg systolisch und 15 mmHg diastolisch, doch in der Regel erbringt die alleinige Anwendung von Reserpin einen viel bescheideneren Druckabfall. FREIS u. Mitarb. (54, 55) behandelten 136 Patienten mit täglich 0,5 mg Reserpin oral und sahen beispielsweise nur einen Blutdruckabfall von 3/5 mmHg (systolisch/diastolisch).

Hypertoniepatienten reagieren auf Reserpin mit einem stärkeren Blutdruckabfall als Blutdruckgesunde (77). Die Belastungsblutdrucke werden bevorzugt gesenkt (98). Zur Vermeidung von Nebenwirkungen (z.B. Natrium- und Wasserretention, Tonussteigerungen des Magen-Darm-Kanals (Durchfälle), Steigerung der Magensäureproduktion mit Bildung von Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren, nasale Kongestion) wird Reserpin heute im Rahmen der Hypertoniebehandlung üblicherweise nur noch in Dosen zwischen 0,1 - 0,5 mg verordnet (131). Damit ist die Substanz für eine Monotherapie meist nicht mehr wirksam genug, so daß es sich empfiehlt, Reserpin mit anderen Substanzen, vor allem mit Diuretika zu

kombinieren, was gleichzeitig die häufig beobachtete Nebenwirkung der Salz- und Wasserretention kompensiert (77). Eine Tablette des Kombinationspräparates, das wir unseren Patienten verabreichten, enthielt neben 0,1 mg Reserpin noch das Diuretikum Mefrusid (12,5 mg).

Resorption - Ausscheidung

Die Substanz wird aus dem Magen-Darm-Kanal gut resorbiert. Sie ist gut lipoidlöslich und dringt daher leicht in das ZNS ein. Dort und im peripheren sympathischen Nervensystem bindet sich Reserpin zum Teil fest an aminspeichernde Strukturen (Speichervesikelmembranen). Nicht gebundenes Reserpin wird ziemlich rasch wieder eliminiert. Als Metabolit findet sich u.a. Reserpinsäure (33, 104).

Wirkungsverlauf

Bei einer oralen Dosis von 0,25 mg/die, wie sie heute üblich ist, setzt die antihypertensive Wirkung binnen 3-6 Tagen ein, die Blutdrucksenkung wird aber erst nach 3-4 Wochen maximal. Nach Absetzen der Therapie hält die Wirkung bis zu 3 Wochen an (69). Damit besteht die Möglichkeit einer Kumulation mit verstärkten Nebenwirkungen.

1.4.3. Mefrusid

1.4.3.1. Chemie und Pharmakologie

Mefrusid ist ein Disulfonamid, abgeleitet vom 4-Chlor-3-Sulfonamido-benzolsulfonamid (Chlorphenamid), das von HORSTMANN u. Mitarb. (82) entwickelt wurde. Charakteristisch ist die Substitution der Sulfonamidgruppe in p-Stellung zum Halogenatom durch einen Tetrahydrofurfurylrest.

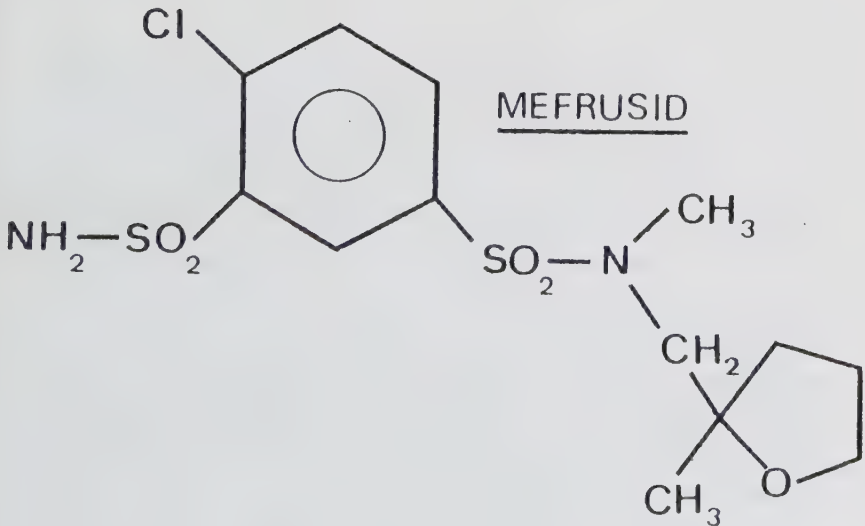


Abb. 3: Chemische Strukturformel von Mefrusid

Bei Stoffwechseluntersuchungen in Mensch und Tier fand sich als Hauptmetabolit ein Lakton (43), das selbst Träger starker diuretischer Aktivität ist (121, 162) und wahrscheinlich die Wirkform darstellt (101).

Mefrusid ist ein mittelstarkes langwirkendes Diuretikum mit großer therapeutischer Breite (122), das seinen Angriffspunkt im aufsteigenden Schenkel der Henley'schen Schleife hat und dort über eine Hemmung der Natrium-Resorption zu einer bevorzugten Kochsalz- und Wasserausscheidung führt. Seine Wirkung auf den Plasma-Kaliumspiegel ist vergleichbar mit der von Thiaziden (23, 178).

Der enge Zusammenhang zwischen vermehrter Natrium-Zufuhr und essentieller Hypertonie, wie er zum Beispiel in epidemiologischen Untersuchungen von DAHL (37) zutage tritt, aber auch in Tierversuchen beobachtet wird (120), machen es verständlich, daß Natrium-eliminierende Diuretika antihypertensiv wirksam sind.

Der eigentliche Wirkungsmechanismus ist aber noch nicht bekannt. Nach allgemeiner Anschauung werden - zumindest was das Verhalten von Herzzeitvolumen und peripherem Widerstand angeht - zwei Stadien durchlaufen.

In einer ersten "renalen Phase" ungefähr 1-2 Wochen nach Beginn der Therapie kommt es durch renale Kochsalz- und Wasserausscheidung zu einer Verminderung des extrazellulären und intravasalen Flüssigkeitsvolumens mit Abnahme des Herzzeitvolumens und leicht erhöhtem peripheren Widerstand. Wie

Untersuchungen gezeigt haben, geht dabei die Blutdrucksenkung der negativen Natrium-Bilanz parallel (50, 123) und kann durch Volumenersatz mit Plasmaexpander nicht wieder rückgängig gemacht werden (78), sondern nur durch ausreichende Kochsalzzufuhr (85).

Im zweiten "extrarenalen Stadium" nach mehrwöchiger chronischer Therapie haben sich Plasmavolumen, interstitieller Flüssigkeitsraum und Herzminutenvolumen wieder normalisiert und die Salidiurese ist abgeflaut ("escape phenomenon"). Trotzdem bleibt die Blutdrucksenkung bestehen. Der periphere Widerstand ist nun deutlich vermindert (112).

ANROLD (10) deutet die Wirkung der Diuretika auf den peripheren Widerstand so, daß durch Ionenverschiebungen (extra- und intrazellulär) an der Gefäßwandmuskulatur, unabhängig von der renalen Natrium-Elimination und der Brutto-Natrium-Bilanz im ganzen Organismus, der Gefäßmuskeltonus direkt vermindert oder aber die Wirkung pressorisch aktiver Substanzen (Katecholamine) abgeschwächt wird.

So fanden PHILIPP u. DISTLER (140) an isolierten Rattenaorten unter dem Einfluß verschiedener Diuretika eine Abnahme der Reagibilität gegenüber Noradrenalin. Ein systematischer Zusammenhang zwischen Elektrolytverschiebungen und Gefäßreagibilität ließ sich nicht feststellen.

Der normale Blutdruck wird von Diuretika kaum beeinflusst (73), das gilt auch für Mefrusid (75).

Bei (experimentell-renal) hypertensiven Ratten dagegen fanden MENG u. KRONEBERG (121) sowohl im Akutversuch mit 2,5 mg/kg KG per os als auch nach mehrtägiger Therapie mit 5 mg/kg KG per os Mefrusid täglich einen signifikanten Abfall des systolischen Blutdruckes um etwa 30 mmHg.

In einem Patientenkollektiv, bestehend aus essentiellen und renalen Hypertonikern, das mit 25-50 mg/die behandelt wurde, sah LAMPE (105) nach 15tägiger Behandlung eine Blutdruckminderung von systolisch 40 mmHg und diastolisch 20 mmHg. Damit scheint Mefrusid als protrahiert wirkendes Diuretikum in der antihypertensiven Wirkung den Thiaziden ähnlich zu sein, die nach TOBIAN (170) den Blutdruck innerhalb von 2 Wochen etwa um 30/20 mmHg senken können. Andere Untersucher bestätigen den antihypertensiven Effekt, fanden jedoch wahrscheinlich infolge unterschiedlicher Dosierung und Behandlungsdauer meist einen geringeren Abfall der Blutdruckwerte (23, 103, 112).

In den zitierten Arbeiten wurde der Blutdruck periodisch im Liegen, Stehen und in einem Fall nach Kniebeugenbelastung mit der indirekten Manschettenmethode gemessen. Untersuchungen unter Alltagsbelastungen, wie sie von KRÖNIG u. Mitarb. (97) unter anderem auch für Thiabutazid durchgeführt wurden, liegen für Mefrusid nicht vor.

Resorption - Ausscheidung

Beim Menschen wird Mefrusid fast vollständig, aber langsamer als beim Tier, aus dem Gastrointestinaltrakt absorbiert (122, 162). Die Ausscheidung erfolgt bei Ratten zu $\frac{2}{3}$ mit dem Urin, $\frac{1}{3}$ erscheint im Stuhl, dabei besteht ein enterohepatischer Kreislauf. Diese Ergebnisse lassen sich auf den Menschen übertragen (43).

Wirkungsverlauf

Die Wirkung von Mefrusid setzt protrahiert etwa 1-2 Stunden nach oraler Zufuhr ein, erreicht nach 6-12 Stunden ihr Maximum und hält bis zu 24 Stunden an, wobei man den besten Effekt bei einer Dosis von 12,5-50 mg sieht. Für die antihypertensive Therapie werden Dosen zwischen 12,5 und 25 mg/die empfohlen (164).

Unser Kombinationspräparat enthielt pro Tablette 12,5 mg Mefrusid.

1.5. Blutdruck bei körperlicher Belastung

Normale Blutdruckreaktion

Der Kreislaufgesunde reagiert auf körperliche Belastung mit einem - etwa zur geleisteten Arbeit proportionalen - systolischen Blutdruckanstieg, der in seinem absoluten Ausmaß von Art, Dauer und Größe der Belastung sowie vom Trainingszustand des Probanden abhängt. Je nach Leistungsausmaß kann dabei ein "Blutdruck-steady state" erreicht werden. Bei hohem Leistungsniveau steigt der systolische Blutdruck bis zum Arbeitsende an. Einem steilen Abfall am Ende der Belastung folgt eine allmähliche Rückkehr zu den Ruheausgangswerten. Die Dauer dieser Erholungsphase ist auch eine Funktion der oben genannten Größen (Übersicht bei MAIDORN (116)). Der diastolische Blutdruck reagiert uneinheitlich. Er bleibt entweder gleich oder zeigt eine mäßig ansteigende oder abfallende Tendenz (79, 80, 87, 150).

Blutdruckreaktion bei Hypertoniepatienten

Patienten mit arterieller Hypertonie reagieren prinzipiell in gleicher Weise. Aber schon BARATH (19) sah bei Hochdruckkranken einen absolut und relativ höheren systolischen Blutdruckanstieg gegenüber Gesunden unter identischer Belastung. Diese Beobachtung wurde im wesentlichen auch durch spätere Untersuchungen bestätigt (92, 175). Eine differenziertere Betrachtungsweise zeigt, daß vor allem bei älteren Hyperto-

niepatienten mit einem übermäßigen systolischen Druckanstieg gerechnet werden muß. Nur bei jüngeren Patienten (19-34 Jahre) fanden AMERY u. Mitarb. (5) keinen Unterschied zu altersgleichen Normotonikern hinsichtlich der Blutdruckreaktion unter Belastung.

Berücksichtigt man die WHO-Einteilung (185) nach Schweregrad der Hypertonie, ergeben sich ähnliche Befunde. Nur im Stadium WHO I ist der absolute systolische Blutdruckanstieg mit dem bei Gesunden vergleichbar, d.h. er unterscheidet sich nur um die Differenz des Ruheblutdruckes. Bei WHO II- (beide Geschlechter) und WHO III- (Frauen) Patienten ist er dagegen überproportional (157).

Solche prozentualen Überhöhungen des Blutdruckes finden sich sowohl bei niedrigen als auch hohen Belastungsstufen (168).

Bei der Interpretation diastolischer Blutdrucke ist zu beachten, daß die Ergebnisse sehr stark in Abhängigkeit von der angewandten Meßmethode (s.u.) variieren können. AMERY u. Mitarb. (5) sahen bei ihren Patienten keinen signifikanten Unterschied zur gesunden Vergleichsgruppe; SANNERSTEDT (157) beschrieb nur bei seinen WHO III-Patientinnen einen überhöhten diastolischen Blutdruckanstieg.

Blutdruck unter Alltagsbelastungen

Den Laborbelastungen, so wie sie von den meisten der oben zitierten Autoren durchgeführt wurden, mangelt es an Wirk-

lichkeitsnähe. Das Blutdruckverhalten unter alltäglichen Belastungen wie Gehen oder Treppensteigen, bei denen der Patient durch sein "individuelles Tempo" das Belastungsmaß selbst bestimmt, ist prognostisch bedeutsamer. So fanden BACHMANN u. Mitarb. (17), daß Hypertoniker schon beim Gehen einen bedeutenden Blutdruckanstieg von 57/17 mmHg, beim Treppensteigen (über 4 Stockwerke) sogar von 75/26 mmHg aufweisen können. Bei Normotonikern betrugen die Werte entsprechend nur 22/17 mmHg (Gehen) bzw. 51/11 mmHg (Treppensteigen).

Einen etwas geringeren Blutdruckzugewinn von 17/8 mmHg beim Gehen und 47/17 mmHg beim Treppensteigen (über 2 Stockwerke) beobachtete KRÖNIG (96), wobei der Zuwachs in allen drei WHO-Stadien etwa gleich groß war. In Abhängigkeit von der Tageszeit stieg vor allem der systolische Blutdruck morgens weniger stark an als mittags und abends.

Die überproportionalen Druckanstiege unter Alltagsbelastungen sind in zweifacher Hinsicht bedeutsam:

1. Bei Hypertonikern mit stärker erhöhten Ruheblutdrücken (meist im WHO-Stadium II-III) provoziert der belastungsbedingte Blutdruckzugewinn spontane Blutdruckspitzen, die akute cerebrovaskuläre oder kardiale Komplikationen zur Folge haben können.
2. Jüngere Patienten (oft im WHO-Stadium I) mit kaum veränderten Ruhewerten, aber chronisch erhöhten Alltagsbe-

stungsdrucken erwerben sich dadurch - wenn sie unbehandelt bleiben - die bekannten kardiovaskulären Folgeschäden.

Daraus ist zu ersehen, wie wichtig es ist, den Blutdruckanstieg unter Belastung therapeutisch "in den Griff zu bekommen" und blutdrucksenkende Substanzen unter diesem Aspekt zu untersuchen.

Blutdruckmessung unter körperlicher Belastung

Die indirekte Meßmethode mit Auskultation der Korotkov'schen Geräusche ist, wie schon erwähnt, hierzu ungeeignet. Vergleiche mit "blutigen" intraarteriellen Messungen haben gezeigt, daß die Meßwerte unter diesen Bedingungen erheblich voneinander abweichen (9, 61, 88). Vor allem der diastolische Blutdruck wird indirekt zu niedrig gemessen, da durch die belastungsbedingte Erhöhung der Pulswellengeschwindigkeit die Korotkov'schen Geräusche erheblich tiefer leiser werden als es dem wahren diastolischen Wert entspricht. Oft sind die Korotkov'schen Geräusche bis Null herunter auskultierbar, so daß sich ein diastolischer Blutdruck nicht sicher bestimmen läßt. Für den systolischen Blutdruck gilt umgekehrt, daß er meist bei der indirekten Messung überschätzt wird, doch sind hier die Abweichungen viel geringer.

2. PROBLEMSTELLUNG

Der Erfolg der Hypertoniebehandlung hängt wohl einerseits von der Motivation des Patienten, seine verordneten Medikamente regelmäßig einzunehmen - etwa 50 - 80 % tun dies angeblich nicht (58) -, andererseits von der richtigen Auswahl des Medikamentes - unter Berücksichtigung seiner "klinisch-pharmakologischen" Eigenschaften ab.

Ziel der Hypertoniebehandlung muß es sein, den Blutdruck unter allen täglichen Verrichtungen in den normotensiven Bereich zu senken. Dazu ist es erforderlich, die spezifische Wirkcharakteristik des verabreichten Medikamentes zu kennen. Mit der üblichen Erfassung des Gelegenheitsblutdruckes allein, lassen sich Fragen hinsichtlich Wirkungsdauer und differenzierende Beeinflussung von Ruhe- und Belastungsblutdruck nicht sicher beurteilen.

In der vorliegenden Arbeit wird mittels intraarterieller Blutdrucklangzeitmessung unter Anwendung der Mikrokatheterblutdrucktelemetrie der Einfluß des beta-Sympathikolytikums PINDOLOL und einer RESERPIN-MEFRUSID-KOMBINATION auf das Alltagsblutdruckprofil Hochdruckkranker - bei dreimal täglicher chronischer Medikamentenapplikation - untersucht.

Von besonderem Interesse ist dabei:

- das Blutdruckverhalten unter den üblichen Alltagsbelastungen wie Gehen und Treppensteigen - unter dem Einfluß von

Pindolol zum Vergleich auch während standardisierter fahrradergometrischer Belastung;

- der tageszeitliche Verlauf des antihypertensiven Effektes.

Es sollten Aussagen möglich sein zur Wirkungs differenzierung auf Ruhe- und Belastungsblutdruck bzw. über das Ausmaß, in dem Blutdruckspitzen unter körperlicher Belastung reduziert werden. Darüber hinaus läßt die Beobachtung der Wirkungs-
dauer des antihypertensiven Effektes Rückschlüsse auf einen sinnvollen Dosierungsmodus zu, was hinsichtlich der Patienten-Compliance, nämlich der Bereitschaft des Patienten, der ärztlichen Anordnung Folge zu leisten, von Bedeutung ist. So muß man erwarten, daß mit steigender Tablettenzahl die Regelmäßigkeit der Tabletteneinnahme abnimmt (67) und damit der Therapieerfolg in Frage gestellt ist.

3. UNTERSUCHUNGSMETHODE UND PATIENTENGUT

3.1. Mikrokatheterblutdrucktelemetrie

Zur Beantwortung der anstehenden Fragen bezüglich der pharmakologischen Beeinflußbarkeit des Blutdruckverhaltens hochdruckkranker Patienten bietet sich als Methode der Wahl die von KRÖNIG u. Mitarb. (100) angegebene Mikrokatheterblutdrucktelemetrie an, die eine kontinuierliche Aufzeichnung des Blutdruckprofils unter allen Formen der Alltagsbelastung gestattet.

Zugrunde liegt das erstmals von BACHMANN u. Mitarb. (15, 16) beschriebene Verfahren, jedoch unter Verwendung eines Mikrokatheters - einer recht kleinkalibrigen Plastikverweilkanüle - mit kontinuierlicher Gegenspülung, wie sie von BEVAN u. Mitarb. (24) angewandt wurde. Prinzip der Methode mit direkter intraarterieller Blutdruckmessung ist die drahtlose Übertragung eines blutdruckäquivalenten Meßsignals durch ein mobiles patientengebundenes Telemetriesystem auf eine stationäre Empfangs- und Registriereinheit.

Als besonders vorteilhaft kann dabei gelten, daß:

- die Blutdruckverhältnisse unter körperlicher Belastung wirklichkeitsbetreu wiedergegeben werden;
- die volle Bewegungsfreiheit des Patienten gewährleistet ist und Blutdrucklangzeitmessungen möglich sind;
- die Messung ohne Manipulation am Patienten möglich ist und

somit eine rückwirkende Beeinflussung des Blutdruckverhaltens durch das Meßgeschehen selbst weitgehend entfällt.

Das Vorgehen bei der Vorbereitung des Patienten zur Messung und der apparative Aufwand gestalten sich wie folgt.

3.2. Vorbereitung des Patienten zur Messung - Punktion

Nach palpatorischer Lokalisation der Arteria brachialis in der Regio cubita und sorgfältiger Desinfektion des Punktionsgebietes erfolgt zuerst die "Quaddelung" der Haut über der gewählten Punktionsstelle mit einem handelsüblichen Lokalanästhetikum (z.B. 0,5 - 1 ml 2 %ige Novocain^R-Lösung, adrenalinfrei). Danach wird ein Plastikverweilkatheter mit innenliegender Hohlstahlnadel (INTRANÜLE^R, Fa. Vygon, Aachen; Außendurchmesser: 1,2 mm; Innendurchmesser: 0,8 mm; Länge: 120 mm) transkutan in Richtung auf die Arterie vorgeschoben, deren Verlauf man sich vorher mit einem Fettstift auf der Haut markiert hat. Ist die Punktion erfolgreich gewesen, so kommt es zu pulssynchronem Rückfluß aus der Hohlstahlnadel. Diese wird sodann aus dem Plastikkatheter zurückgezogen, den man seinerseits noch weiter ins Arterienlumen schiebt. Es folgt die Fixation des Katheters mit Heftpflaster und das Anlegen eines sterilen Wundverbandes. Die Abb. 4 zeigt das Punktionsbesteck mit Zubehör.

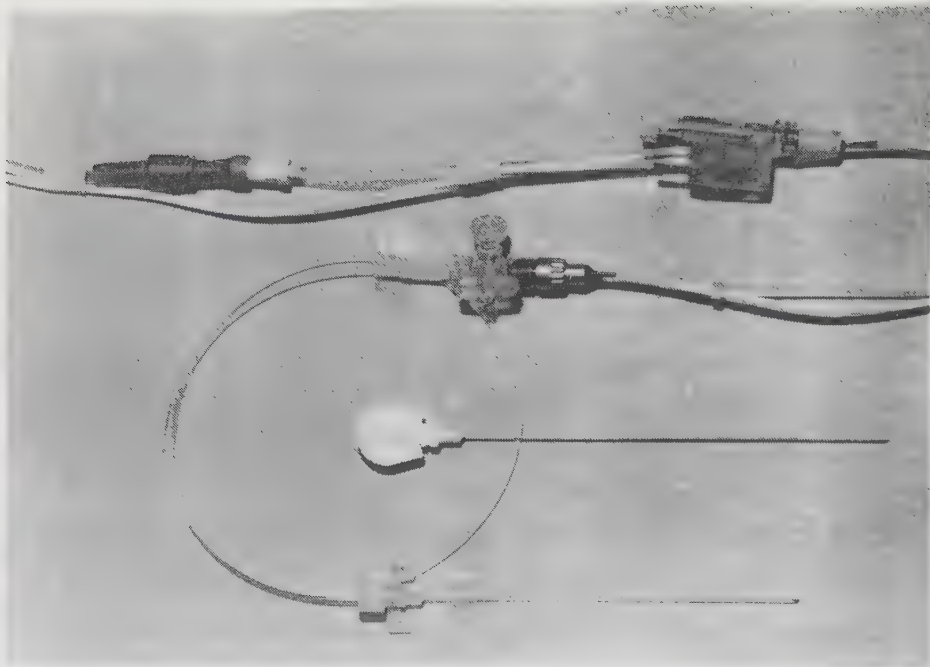


Abb. 4: Punktionsbesteck und Zubehör; (von unten nach oben:) Intraarterieller Plastikkatheter, Plastiküberleitungsstück, Hohlstahlnadel, Druckaufnehmer mit 3-Wege-Hahnbestücktem Plastikdom, Gegenspülungsventil.

3.3. Apparativer Aufwand

3.3.1. Patientenseitiger Teil

Ein 50 cm langes Überleitungsstück (LEKTROCATH^R, Fa. Vygon) verbindet den Verweilkatheter mit einem Mikro-Druckwandler (SP 37, Fa. Statham), der bestückt mit einem Plastikdom in einen Dreiwegehahn eingeschraubt und am punktierten Oberarm etwa in Höhe des linken Herzventrikels mit Heftpflaster befestigt wird (Abb. 5).



Abb. 5: Arm des Patienten mit angeschlossenem Mikrokatheter (A. brachialis), Überleitungsstück, Druckaufnehmer, Verkabelung mit Spülleitung, die zur Tragetasche (Abb. 7) führt.

Von hier aus führt die Verkabelung des Druckwandlers zu einer Modulator-Sender-Einheit (Abb. 6), die in einer Trage-tasche untergebracht ist (Abb. 7).

Parallel dazu verläuft eine dünne Schlauchverbindung unter Zwischenschaltung eines automatischen Reduzierventils (INTRAFLOR^R, Fa. Sorensen) und eines Infusionsbesteckes zu einer Plastikinfusionsflasche (STEROFUNDIN^R-B-Lösung, 1000 ml, Fa. Braun, Melsungen, mit Zusatz von 2 ml = 10 000 IE Heparin pro 1000 ml), die zur Erzeugung eines konstanten Druckes von 300 mmHg in einer mittels Handballon aufblasbaren Manschette mit zugehöriger manometrischer Anzeige steckt (Pressure Infusor BD-4^R, Fa. Fenwal-Laboratories, USA; s. Abb. 6).

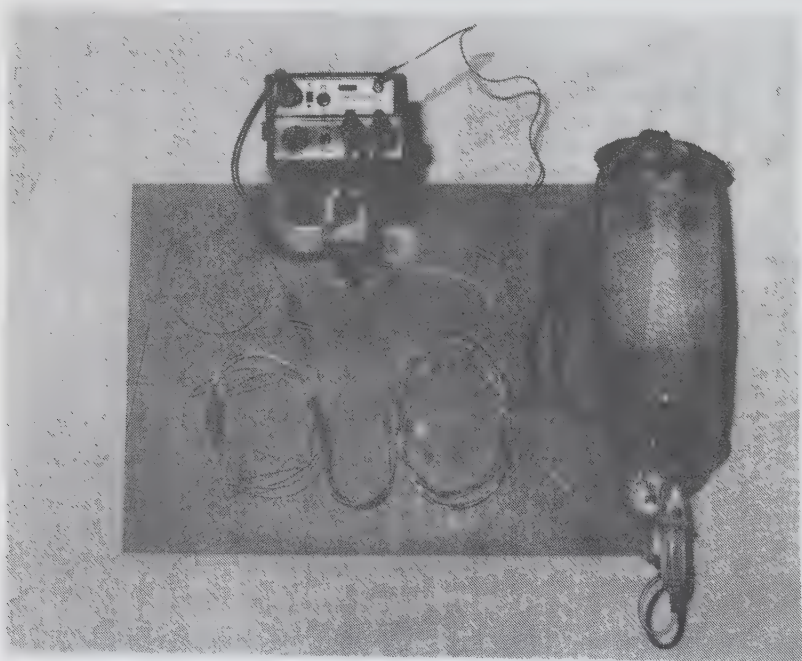


Abb. 6: Patientenseitige Apparatur zur Mikrokatheter-Blutdrucktelemetrie; von links nach rechts: intraarterieller Katheter, Überleitungsstück, Druckaufnehmer, Verkabelung mit Spülventil, (dahinter:) Modulator-Sender-Einheit mit Eichvorrichtung und flexibler Antenne; (rechts:) Druckinfusion.



Abb. 7: Schulter-Tragetasche bestückt mit patientenseitiger Apparatur (aus Abb. 6); die Leitung zur Druckgegen-spülung wird zusammen mit der elektrischen Verkabelung nach unten herausgeführt; desweiteren sind der Handballon zur Insufflation der Druckmanschette und die flexible Antenne (um einen Tragriemen gewickelt) zu erkennen.

Dieses Druckinfusionssystem dient der kontinuierlichen Gegen-spülung, um den Verweilkatheter offen zu halten und einen Blutrückfluß in das Überleitungsstück mit Blutauflagerung auf der Druckaufnehmermembran zu verhindern.

Eine gleichmäßige Tropfgeschwindigkeit, die zur Offenhaltung des Schlauchsystems notwendig ist, wird durch das automatische Reduzierventil mit einer konstanten Spülleistung von $0,2 \text{ ml/min} = 4 \text{ Tropfen/min}$ garantiert. Im Falle eines Blutrückstromes kann durch Zug an einem Gummistöpsel am Ventil die Durchflußgeschwindigkeit wesentlich erhöht und damit das Schlauchsystem wieder freigespült werden.

Die Regulierung des Manschettendruckes der Gegen-spülung (Druckausgleich) sowie die Handhabung des Reduzierventils wurde von allen Patienten während der Messung ohne Schwierigkeiten gemeistert.

Die Plastikinfusionsflasche mit Druckmanschette sowie die noch näher zu beschreibende Modulator-Sender-Einheit waren in einer Umhängetasche untergebracht (Gewicht etwa 4,5 kg), die vom Patienten bequem über der Schulter getragen werden konnte (Abb. 7).

Das vom mechano-elektrischen Druckwandler (STATHAM-Element, Funktion s. Abb. 8) kommende blutdruckproportionale Gleichspannungssignal (90 mV/mmHg) wird einem Modulator, wie er von ZERZAWY u. BACHMANN (191) entwickelt wurde, zugeführt,

wo nach Verstärkung eine dem Spannungsverlauf des Meßsignals entsprechende Frequenzmodulation (Abb. 9) einer Unterträgerfrequenz erfolgt; hierbei entsprechen 0 mmHg = 1100 Hz, 150 mmHg = 1300 Hz und 300 mmHg = 1500 Hz.

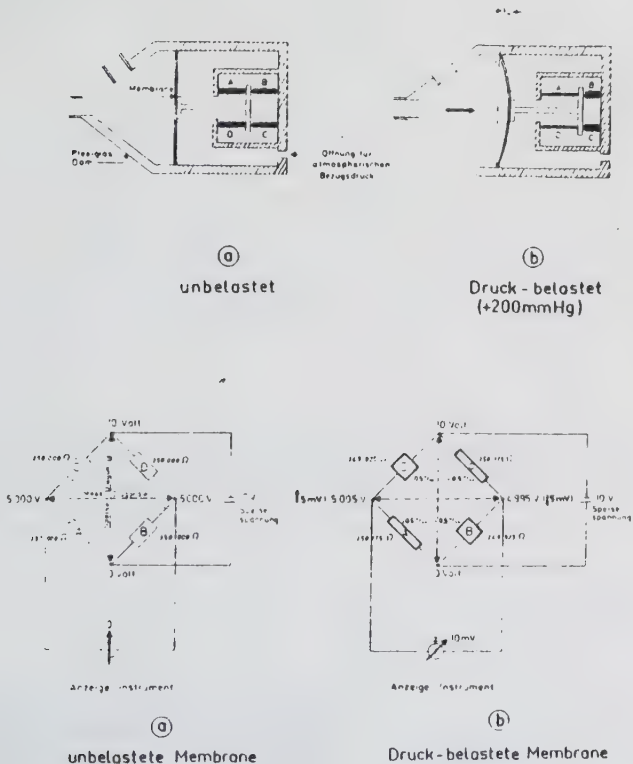


Abb. 8: Schematische Darstellung der Funktion mechano-elektrischer Druckwandler am Beispiel des STATHAM-Elementes P 230b

Vom Modulator aus wird das Signal auf einen Einkanal-Telemetrie-Sender (Fa. Hellige, Freiburg) überspielt und hier einer Frequenz im Megaherzbereich aufmoduliert (doppelte Frequenzmodulation). Die Stromversorgung der Apparaturen geschieht über Nickel-Cadmium-Zellen (12-14 Stunden Meßzeit), die über Nacht mit einem Netzteil wieder aufgeladen werden können.

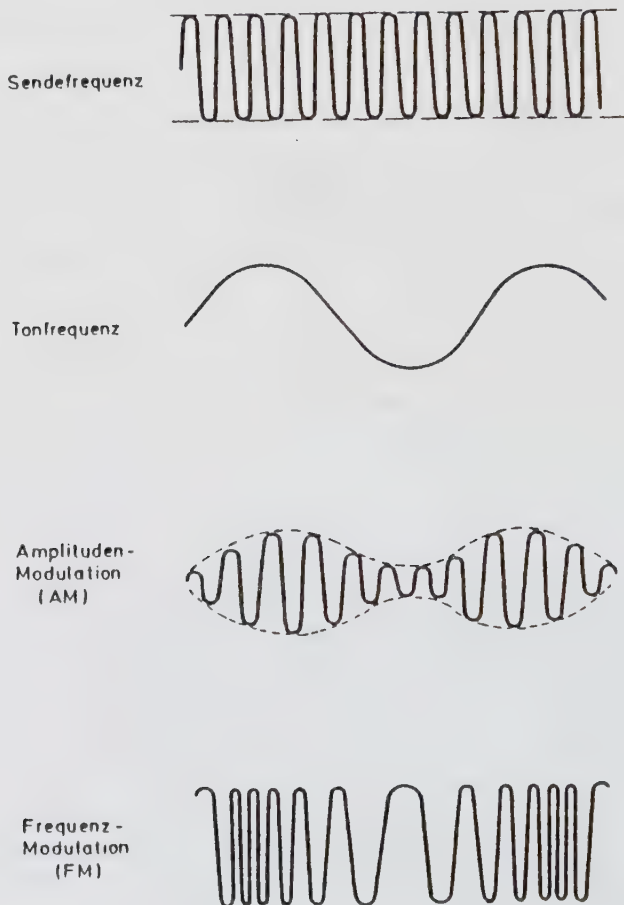


Abb. 9: Schematische Darstellung zum Verständnis der Frequenzmodulation (FM) entsprechend unserer Unterträgerfrequenz, wobei für "Tonfrequenz" unser Blutdrucksignal einzusetzen ist.

3.3.2. Stationäre Empfangs- und Registriereinheit (Abb.10)

dazu gehören neben dem eigentlichen Empfänger und Demodulator Sichtgeräte für Blutdruck und Puls (Scheitelwertmesser) sowie ein 4-Kanal-Thermo-Direktschreiber (Heloscriptor, He 17; Fa. Hellige, Freiburg) zur kontinuierlichen Registrierung von Blutdruck und Pulsfrequenz und Möglichkeit zur Zeit- und Ereignismarkierung. Zusätzlich konnte über ein Magnetbandspeichergerät (T 8000; Fa. Termitronic) eine Aufzeichnung von Blutdruck und Puls über 24 Stunden hinweg ohne Bandwechsel erfolgen.

Zur Registrierung der Blutdruckkurven benutzten wir thermosensitives Papier (HELLIGE-Markant, Nr. 22 60 61 02). Für die Blutdruckaufzeichnung im Bereich von 0 - 300 mmHg stand 6 cm Schreibbreite zur Verfügung (Breite der Papierrolle: 13 cm). Ein mmHg auf dem Registrierpapier entsprach somit fünf mmHg.

Die Geschwindigkeit des Papiervorschubes bei der Originalregistrierung betrug 0,5 mm/sec, wobei - im normalen Pulsfrequenzbereich - die Abgrenzung der einzelnen Blutdruckwellen gerade noch möglich ist, der Blutdruckverlauf sich insgesamt aber bandförmig und damit gut überschaubar darstellt.

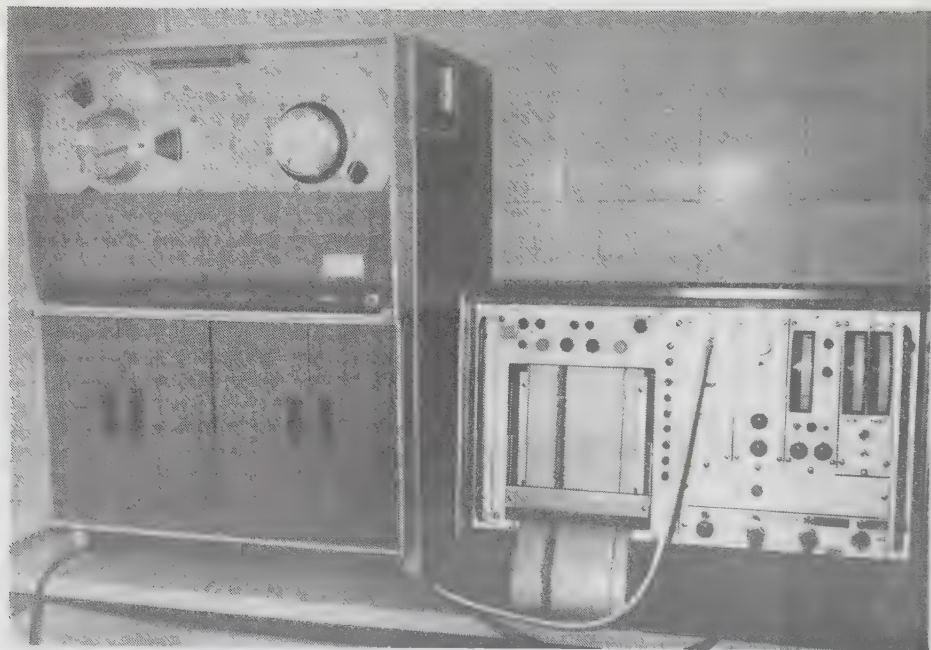


Abb. 10: Stationäre Empfangseinheit mit Magnetspeichergerät (links) und eigentlichem Empfangsgerät (rechts); Bestückung des letzteren mit (von links nach rechts) Vierkanal-Thermodirektschreiber, Empfänger, Demodulator, Pulsintegrator und Scheitelwertanzeigen für den systolischen und diastolischen Druck.

3.3.3. Eichung

Vor Beginn und am Ende jeder Messperiode wurde die Meßeinheit elektrisch über vorgeschaltete geeichte Festwiderstände, die den Blutdruckwerten von 0, 150 und 300 mmHg entsprachen, geeicht. Vergleichskontrollen mit dem Quecksilbermanometer des GAUER'schen Eichgerätes zeigten gute Übereinstimmung der elektrisch und mechanisch ermittelten Blutdruckwerte (Abb.11). Der maximale Fehler bei Vollausschlag betrug $\pm 2\%$.

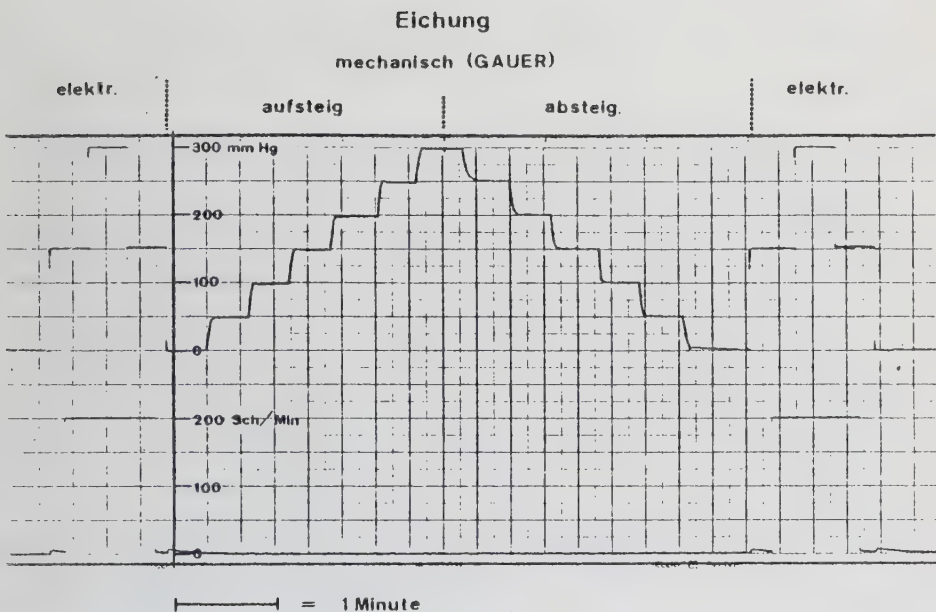


Abb. 11: Statische Eichung der anschlußbereiten Apparatur.

3.4. Untersuchungsprogramm

Das Untersuchungsprogramm bestand aus einer ersten stationären Meßphase ohne antihypertensive Medikation mit kontinuierlicher Blutdruckmessung über 36 Stunden hinweg, zur Ermittlung des Blutdruckausgangswertes. Alle blutdruckwirksamen Medikamente waren mindestens 10 Tage zuvor abgesetzt worden. Daran schloß sich ein ambulant 10tägiges Therapieintervall mit dem jeweiligen Medikament an. Danach erfolgte - jetzt wieder unter stationären Bedingungen - eine Kontroll-

messung (36 Stunden) unter Therapie. Von beiden Meßphasen kam jeweils ein 24stündiges Intervall zur Auswertung.

Alle Patienten waren vor Beginn der Messungen eingehend über das Untersuchungsvorhaben unterrichtet worden und hatten sich zur Teilnahme bereit erklärt. Die Punktion der Arterie und der Anschluß an die Meßapparatur fand abends zwischen 17.00 und 18.00 Uhr in unserem Telemetrielabor statt, in dem auch die stationäre Empfangs- und Registriereinheit untergebracht war.

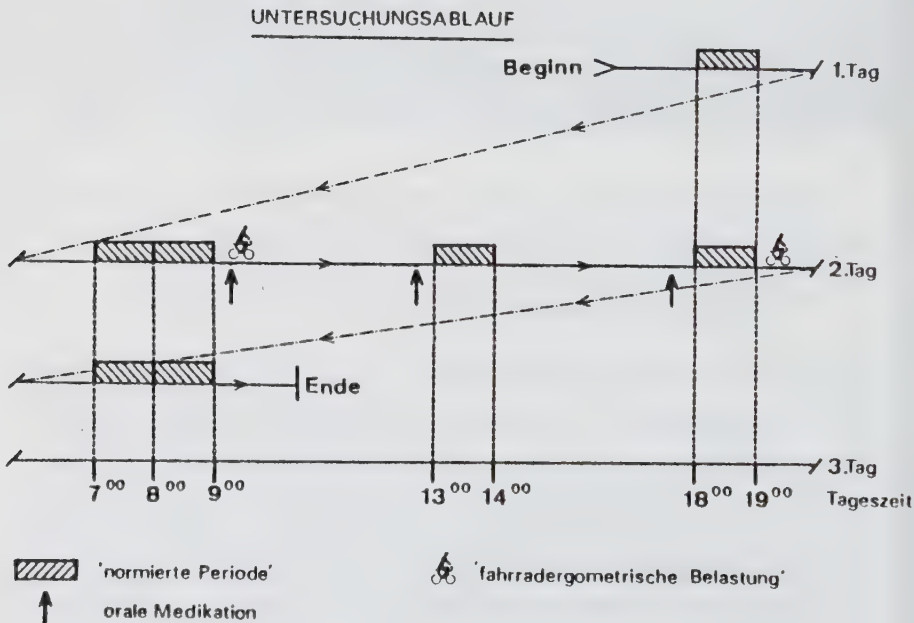


Abb. 12: Schematische Darstellung des Untersuchungsablaufes vor und unter Therapie.

3.5. Untersuchungsablauf

3.5.1. Normierte Perioden

Im Anschluß an die Punktion erfolgte noch am Abend die Durchführung einer ersten "normierten Periode" als reproduzierbares Maß einer alltäglichen Belastung (Abb. 13).

Eine solche Periode von etwa 60 Minuten Dauer umfaßt 20 Minuten Liegen, danach 10 Minuten Stehen (aktive Orthostase), 10 Minuten Gehen zu ebener Erde auf dem etwa 25 Meter langen Stationsflur in einem dem Patienten gewohnten alltäglichen Tempo. Danach fährt der Patient mit dem Aufzug ins Erdgeschoß hinunter und kommt über die Treppe in seinem üblichen Tempo wieder in das zweite Stockwerk hoch, wo sich im Labor nochmals eine 20minütige Ruhephase ("Wieder Liegen") anschließt. Vor Beginn und am Ende jeder "normierten Periode" wurde die Meßapparatur geeicht.

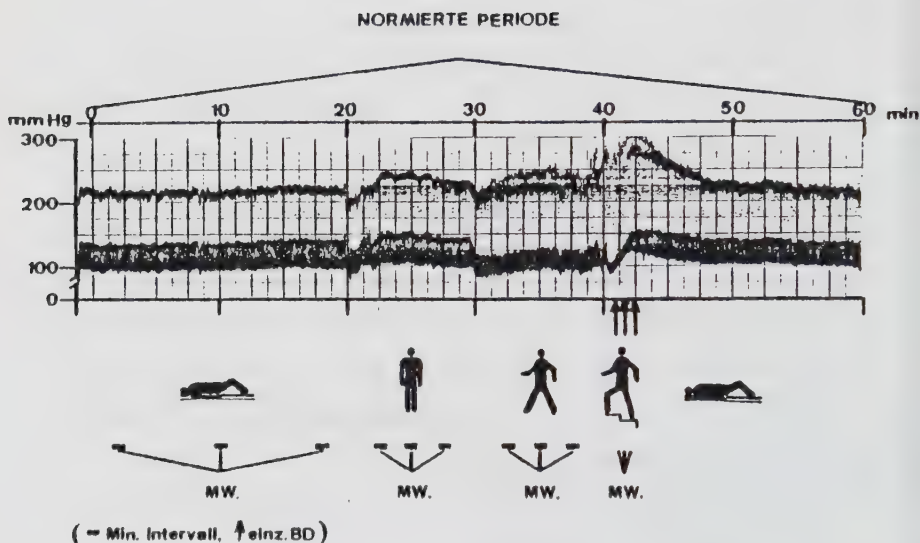


Abb. 13: Halbschematische Darstellung einer "normierten Periode" alltäglicher Belastung. Details im Text.

Die Messungen wurden regelmäßig zu drei verschiedenen Tageszeiten durchgeführt, wobei sich nur morgens (7.00 - 8.00 Uhr) an die erste "normierte Periode" eine zweite anschloß, so daß sich hier die Dauer der Messung auf etwa 105 Minuten erhöhte. Mittags wurde um 13.00 Uhr, abends um 18.00 Uhr mit der Messung begonnen. Der Zeitpunkt der Medikamenteneinnahme war auf 9.00 Uhr, 12.00 Uhr und 17.00 Uhr festgelegt.

Zwischen den einzelnen "normierten Meßphasen" bewegten sich

die Patienten - bei einer Reichweite des Telemetriesenders von ca. 600 Meter - frei im Klinikgelände (Abb. 14) und auf der Station. Ihnen war aufgetragen, körperliche Belastungen, Ruhepausen, Mahlzeiten usw. im zeitlichen Ablauf zu registrieren.



Abb. 14: Patient beim Spaziergang im Kliniksgelände; auf dem Gebäude im Hintergrund ist die verstärkerbestückte Empfangsantenne zu erkennen.

Beim Zubettgehen (etwa 20.00 Uhr) wurde die Umhängetasche mit der patientenseitigen Meßapparatur an einen Infusionsständer gehängt und ein Netzgerät zum Aufladen der Akkumulatoren angeschlossen. Um zu vermeiden, daß es durch unwillkürliche extreme Armbewegungen während des Schlafes mit Abknickung des Katheters in der Ellenbeuge zur Unterbrechung oder fehlerhaften Aufzeichnung der Blutdruckkurve kommt, wurde um das Handgelenk des punktierten Armes eine lockere, am Bettrahmen befestigte Halteschlinge gelegt. Über Nacht lief die Registrierung von Puls und Blutdruck auf Papier und Magnetband kontinuierlich weiter. Die Anwesenheit des Untersuchers war hierzu nicht notwendig. Gelegentliche Kontrollen durch eine Nachtschwester stellten sicher, daß der Druck im Gegenspülsystem nicht unter 300 mmHg absank. In der Regel wurden die Patienten morgens gegen 6.00 Uhr durch den Stationsbetrieb geweckt. Nach Einnahme des Frühstücks begann die erste Messung.

3.5.2. Fahrradergometrie

Ein Teil der mit Pindolol behandelten Patienten hatte neben den standardisierten Messungen noch eine fahrradergometrische Belastung zu absolvieren. Jeweils im Anschluß an die "normierten Perioden" am Morgen (zwischen 9.00 und 10.00 Uhr) und am Abend (zwischen 19.00 und 20.00 Uhr) wurde die Belastungsuntersuchung in folgender Weise durchgeführt:

einer kurzen, etwa drei Minuten dauernden Adaptationsphase; in welcher der Patient ruhig auf dem Fahrradergometer saß, folgte eine sechsminütige Belastung, zuerst mit 40 Watt, dann mit 80 Watt. Die Belastung wurde vorzeitig abgebrochen bei

- pathologischen Veränderungen in den minütlich vorgenommenen EKG-Ableitungen (Senkung der ST-Strecke);
- Überschreiten der altersentsprechenden Ausbelastungsfrequenz (entspricht der altersbezogenen maximalen Soll-Herzfrequenz: $200 \text{ Schläge} - \text{Lebensalter/Minute}$ (163));
- Anstieg des systolischen Blutdrucks auf über 250 mmHg, des diastolischen Blutdrucks auf über 120 mmHg;
- muskulärer Erschöpfung.

An das Belastungsende schloß sich eine 10minütige Liegephase an. Das Belastungsprogramm wurde vor und während der Therapie in gleicher Weise durchgeführt. Die Abb. 15 zeigt Originalausschnitte aus einer blutdrucktelemetrischen Langzeitmessung unter Fahrradergometerbelastung.

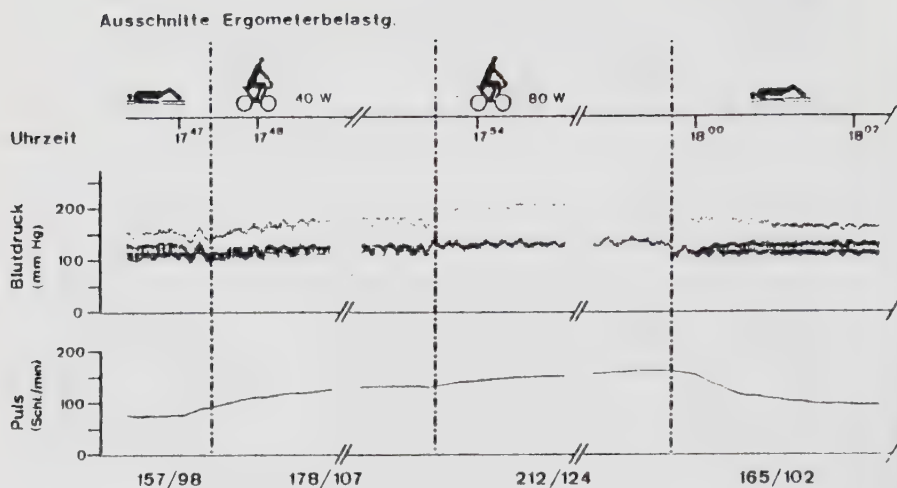


Abb. 15: Originalausschnitte aus einer blutdrucktelemetrischen Langzeitmessung bei einer 40jährigen Patientin mit essentieller arterieller Hypertonie unter Fahrradergometerbelastung.

3.6. Auswertung der Meßkurven

Aus den Originalkurven mit ihrer Vielzahl von Meßdaten wurden der besseren Übersicht wegen nur bestimmte Kurvenabschnitte ausgewertet. Dazu gehörten die "normierten Perioden" und einzelne Nachtwerte. Die bandförmige Darstellung des Blutdruckverlaufes, wie sie sich bei der von uns gewähl-

ten Papiervorschubgeschwindigkeit ergibt (Abb. 16), erlaubte die "geometrische Mittelung" des systolischen bzw. diastolischen Blutdrucks über jeweils eine Minute - entsprechend 3 cm auf dem Registrierpapier.

Pat.: F.W., ♂, 50 J.

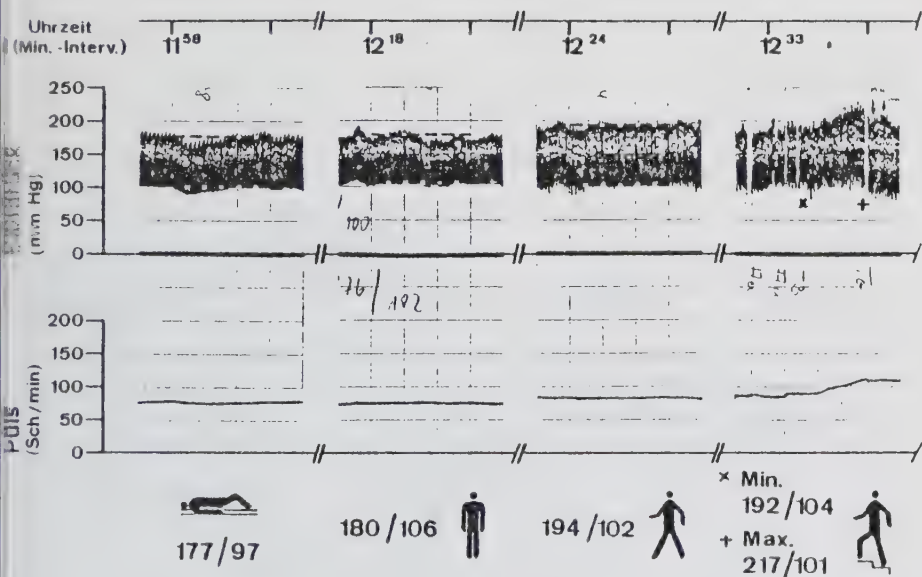


Abb. 16: Kurvenausschnitte (von 100 sec Dauer) aus einer blutdrucktelemetrischen Langzeitmessung bei einer 50jährigen Patientin mit essentieller arterieller Hypertonie.

Dazu wurde eine Hilfslinie durch die Mitte der Pulskurven-
endpunkte gelegt und der Druck möglichst auf den mmHg genau
- entsprechend 0,2 mm auf dem Registrierpapier - abgelesen.
In den Phasen mit erwartungsgemäß nur geringen kurzfristi-
gen Blutdruckschwankungen wurden immer drei solcher über
eine Minute gemittelten Werte abgelesen; so im Liegen nach
der 3., 10. und 17. Minute, im Stehen und Gehen nach der 2.,
5. und 8. Minute.

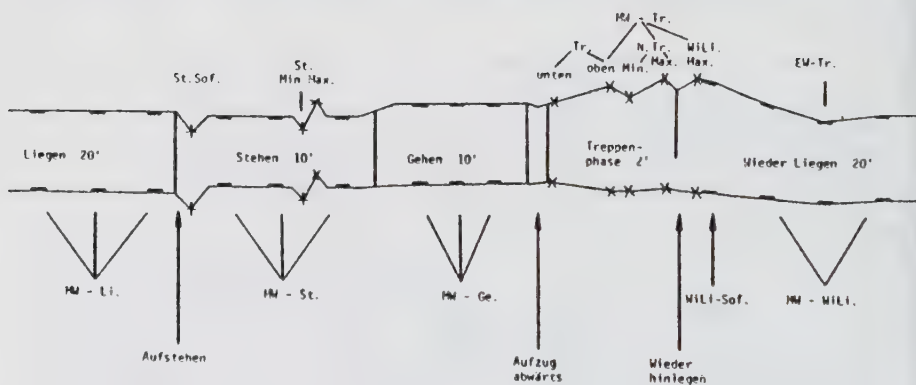


Abb. 17: Schematische Darstellung des Auswertungsmodus einer "normierten Periode"; "Balken": über 1 Minute, "Kreuzchen": über drei aufeinander folgende Puls-
wellen gemittelte Werte.

Bei kurzfristigen Änderungen des Blutdruckes, z.B. unmittelbar nach dem Aufstehen aus liegender Position oder zu Beginn und während des Treppensteigens, wurden drei aufeinander folgende einzelne Pulse zu einem Wert zusammengefaßt (Abb. 17). Ein zusätzlicher, als Entspannungswert (EW-Tr.) bezeichneter niedrigster Blutdruck im Liegen nach Treppenbelastung wurde ebenfalls über eine Minute gemittelt.

Die Auswertung einer "normierten Periode" nach dem oben beschriebenen Verfahren ergibt insgesamt 42 systolische und diastolische Blutdruckwerte. Nach weiterer Mittelung der Einminutenwerte im Liegen (= MW-Li.), Stehen (= MW-St.), Gehen (= MW-Ge.) und wieder Liegen (= MW-WiLi.) bleiben noch 24 systolische und diastolische Blutdruckwerte, die zur statistischen Auswertung gelangten.

In der vorliegenden Arbeit kamen die in Abb. 17 mit "Stehen sofort", "Stehen Maximum", "Stehen Minimum", "Treppe unten" und "nach Treppe Minimum" bezeichneten Blutdruckwerte nicht zur Auswertung.

Die zur Charakterisierung der Belastungsreaktion auf Treppensteigen typischen Blutdruckwerte "Treppe oben", "nach Treppe Maximum" und "wieder Liegen Maximum" ergaben zusammen den "Mittelwert Treppe" (MW-Tr.), der auch in den Abbildungen zu finden ist.

Während der Nacht wurde der niedrigste Blutdruck im Schlaf (Schl.Min.) sowie ein mittlerer Blutdruck (Schl.Mit.) aus stündlichen Ablesungen gewonnen und ein Wert beim wachen Patienten vor dem Aufstehen (Li.v.Aufst.) herausgegriffen. Diese Druckwerte haben wir nach dem Verfahren der "geometrischen Mittelung" über eine Minute ermittelt.

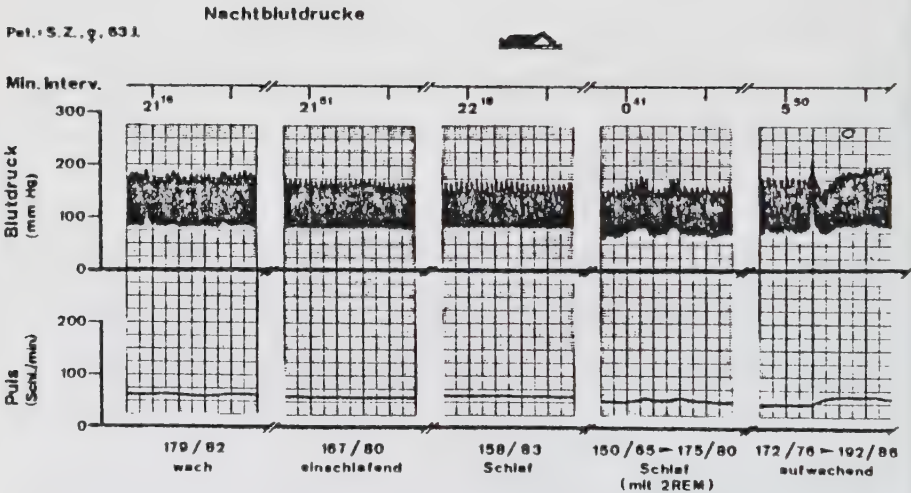


Abb. 18: Blutdruck während der Nacht; Kurvenausschnitt von 100 sec. Dauer aus einer blutdrucktelemetrischen Langzeitmessung bei einer 63jährigen Patientin.

Für eine zusammenfassende Darstellung haben wir den sogenannten Tagesmittelwert herangezogen. Es handelt sich dabei um einen mittleren Blutdruck unter Alltagsbelastungsbedingungen während der kontinuierlichen intraarteriellen Messung aus 15 Messungen ermittelt (MW-Li., MW-St., MW-Ge., MW-Tr. und EW-Tr., jeweils aus den "normierten Perioden" zwischen 8.00 und 9.00 Uhr, 13.00 und 14.00 Uhr bzw. 18.00 und 19.00 Uhr).

Die statistische Auswertung bei der fahrradergometrischen Belastungsuntersuchung bezog sich auf:

- den Blutdruck im Liegen vor Belastung (arithmetrischer Mittelwert aus drei einminütigen, geometrisch gemittelten Blutdruckintervallen am Ende der 20minütigen Liegephase in der "normierten Periode" vor Belastungsbeginn;
- den mittleren Blutdruckwert der jeweiligen Belastungsstufe von 40 und 80 Watt (sechs einminütige Blutdruckintervalle pro Belastungsstufe);
- den Blutdruck im Liegen nach Belastung (arithmetrischer Mittelwert aus dem Blutdruck in der 2., 4. und 6. Minute nach Belastungsende).

3.7. Statistische Auswertung

Zur statistischen Verarbeitung gelangten im Rahmen dieser Arbeit die Blutdruckwerte der "normierten Perioden" des zweiten Untersuchungstages (zweite Morgen-, Mittag- und Abend-

periode), der fahrradergometrischen Belastung und die oben erwähnten "Nachtwerte".

Die Tabellen enthalten an beschreibender Statistik den arithmetrischen Mittelwert mit zugehöriger Standardabweichung. Soweit wiederholte Blutdruckmessungen vor und während der Therapie durchgeführt wurden, haben wir zur Prüfung einer signifikanten Abweichung bei vergleichbaren Blutdruckwerten bzw. Blutdruckdifferenzen (ΔP) den t-Test nach Student für abhängige Daten herangezogen. Statistisch signifikante Unterschiede wurden bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % und darunter ($p \leq 0,05$) angenommen.

Zur Veranschaulichung des linearen Zusammenhanges zwischen dem Blutdruckausgangswert vor Behandlung und der Größe des Therapieeffektes unter Einnahme von Pindolol wurde eine Regressionsanalyse durchgeführt und das Ergebnis in Form von Regressionsgeraden dargestellt. Zur Charakterisierung der Stärke des Zusammenhanges wurden außerdem die Korrelationskoeffizienten (r) berechnet (Produkt-Moment-Korrelation) und auf ihre Signifikanz anhand der t-Verteilung überprüft (154).

3.8. Patientengut

Unser stationäres Untersuchungsprogramm absolvierten 17 Patienten beiderlei Geschlechts mit essentieller Hypertonie

im WHO-Stadium II (185). Die Zuteilung zu einer der beiden Medikamentengruppen - Pindolol (n = 8) oder Reserpin-Mefrusid-Kombination (n = 9) - erfolgte nach dem Zufall.

Das Alter der mit Pindolol behandelten Patienten (4 Männer und 4 Frauen) betrug durchschnittlich 42 Jahre; eine arterielle Hypertonie bestand zwischen 2 und 20 Jahren; der arterielle Gelegenheitsblutdruck bei stationärer Aufnahme indirekt gemessen lag im Mittel bei 200/127 mmHg.

Das Durchschnittsalter der mit einer Reserpin-Mefrusid-Kombination behandelten Patienten (6 Männer und 3 Frauen) läßt sich mit 49 Jahren angeben. Die Hypertonieerkrankung war zwischen 1 und 13 Jahren bekannt (im Mittel 5,5 Jahre). Der indirekt erfaßte Gelegenheitsblutdruck bei stationärer Aufnahme betrug in dieser Gruppe im Mittel 201/115 mmHg.

Die Patienten waren nach folgenden Kriterien für unser Untersuchungsprogramm ausgewählt worden:

- Es durfte sich nicht um eine sekundäre Hypertonieform handeln;
- keine Patienten mit Gerinnungsstörungen oder unter Antikoagulantienbehandlung (Gefahr der Blutungskomplikation);
- es durften keine Kontraindikationen gegen das jeweils verabreichte Medikament vorliegen (z.B. dekompensierte Herzinsuffizienz, Asthma bronchiale, Störungen des Elektrolyt-,

- insbesondere des Kaliumhaushaltes, Ulcus ventriculi oder duodeni, bekannte Allergie gegen Sulfonamide);
- keine Niereninsuffizienz (Kreatininwert).

Bei allen Patienten wurde deshalb ein diagnostisches Basisprogramm durchgeführt, bestehend aus umfassendem Laborstatus, oraler Glukosebelastung mit 100 g Glukose, quantitatives Harnsediment (Addis-Count), Bestimmung der Vanillinmandelsäure im 24-Stundenurin; Ruhe-EKG mit 12 Standardableitungen, Röntgenuntersuchung des Thorax und i.v.-Urogramm. Zum sicheren Ausschluß einer sekundären Hypertonieform wurde das Untersuchungsprogramm nötigenfalls erweitert.

Den nachfolgenden Tabellen 1 und 2 können die Patientendaten wie Alter, Geschlecht, Körpergröße und Körpergewicht entnommen werden. Daneben sind auch Untersuchungsbefunde bei stationärer Aufnahme, Nebenerkrankungen, mögliche Zusatzmedikation sowie Art und Dauer einer vorausgegangenen antihypertensiven Medikation angeführt.

ZUSATZMEDIKATION	1	2	3	4	5	6	7	8
LETZTES ANTIHYPER- TONIKUM	B	E	-	-	-	-	C	B
ANTIHYPERTENSIVE VORBEHANDLUNG	U	U	-	-	-	-	U	U
HYPERURIKÄMIE	+	-	-	-	+	-	-	-
HYPERLIPIDÄMIE	+	+	-	+	-	-	-	-
DIABETES MELL.	-	-	-	-	-	-	-	-
ADIPOSITAS	+	+	-	+	+	-	+	-
WHO-STADIUM	II	II	II	II	II	II	II	II
FUNDUS HYPERT.	2	2	2	2	2	2	2	2
EKG: LH	+	+	-	-	+	+	+	-
RÖ-THORAX: LH	+	+	-	-	-	-	-	-
AUFN.RR (mmHg)	240/160	170/110	160/100	175/105	205/140	210/125	250/140	190/125
DAUER d. HYPER- TONIE (Jahre)	20	4	2	7	2	4	4	20
GEWICHT (kg)	140	95	57	76	75	54	67	59
GRÖSSE (cm)	168	170	157	173	167	158	157	160
ALTER	45	46	46	32	45	36	50	38
GESCHLECHT	m	m	f	m	m	f	f	f
INITIALEN	L.H.	M.E.	Sch.G.	Sch.U.	W.E.	Sch.L.	H.D.	F.H.

Tab. 1: Patientengut Pindolol. LH = Linksherzhypertrophie; u = unregelmäßig; B = Briserin^R;
C = Catapresan^R; E = Elfanax^R; Z = Zyloric^R.

4. ERGEBNISSE

4.1. Pindolol

4.1.1. Normierte Perioden

Zum morgendlichen Untersuchungszeitpunkt - die letzte Pindolol-medikation lag hier rund 15 Stunden zurück- war die Blutdrucksenkung insgesamt nur gering. Deutlich erkennbar zeigte sich hier eine gegenüber der Ruheblutdrucksenkung bevorzugte Verminderung der hypertensiven Reaktion auf alltägliche Belastungen. Der Ruheblutdruck im Liegen lag nur durchschnittlich 5,6/6,9 mmHg (systolisch/diastolisch), im Stehen sogar nur 2,7/7,8 mmHg unter dem Ausgangsniveau vor Therapie. Beim Auf- und Abgehen im Flur betrug die Blutdrucksenkung 9,4/9,3 mmHg. Während der Blutdruck beim Gehen vor der Behandlung nur 165,4/94,9 mmHg erreichte, stieg er unter Treppenbelastung auf 188,7/98,5 mmHg an. In dieser Belastungsphase konnte eine Verminderung des Blutdruckes um 20,0/10,8 mmHg beobachtet werden. Dagegen wurde der Blutdruck im Liegen nach der Treppenbelastung als Entspannungswert gemessen, nur um 5,1/6,8 mmHg reduziert. Die Blutdruckänderungen waren unter den verschiedenen Aktionsarten nur beim Treppensteigen systolisch ($p = 0,01$) und diastolisch ($p = 0,05$) sowie beim Gehen diastolisch ($p = 0,05$) statistisch signifikant vermindert (s. Tab. 3 und Abb. 19).

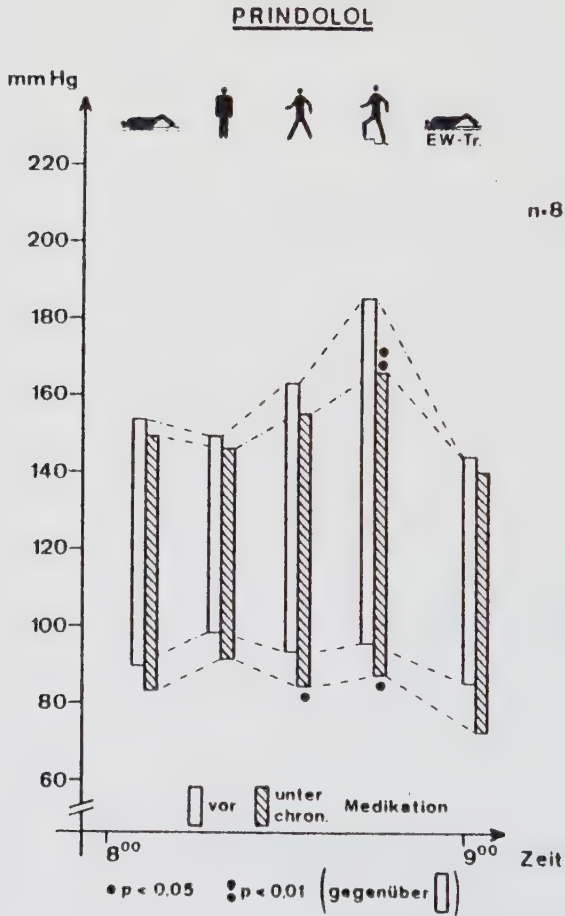


Abb. 19: Blutdruckverhalten vor und unter dem Einfluß einer chronisch oralen Therapie mit 3x 10 mg Pindolol täglich. Darstellung der Mittelwerte und Signifikanz. EW-Tr.: Entspannungswert nach Belastung durch Treppensteigen. Untersuchungszeitpunkt morgens.

Der beste blutdrucksenkende Effekt zeigte sich in der "normierten Periode" am Mittag. Nach vorausgegangener zweimaliger Einnahme von jeweils 10 mg Pindolol um 9.00 und 12.00 Uhr wurde hier der Blutdruck im Liegen von im Mittel 154,0/87,5 mmHg auf 135,4/75,4 mmHg (systolisch/diastolisch) und im Stehen von 152,4/94,2 mmHg auf 133,1/81,7 mmHg, somit durchschnittlich um 18,6/12,1 mmHg (Liegen) bzw. um 19,1/12,5 mmHg (Stehen) gesenkt. Ein orthostatischer Blutdruckabfall während des Stehens trat dabei nicht auf. Schon unter leichter körperlicher Belastung wie 10minütiges Gehen zu ebener Erde, was den Blutdruck ohne Therapie auf durchschnittlich 171,5/94,2 mmHg an hob, ergab sich mit 29,0/16,5 mmHg eine zunehmend stärkere Blutdruckminderung. Am eindrucksvollsten war die Wirkung auf den Blutdruck unter der stärkeren körperlichen Belastung durch Treppensteigen über zwei Stockwerke mit einem mittleren Blutdruckanstieg bei unseren unbehandelten Patienten auf 196,4/97,2 mmHg. Hier wurde der Blutdruck um 41,3/18,3 mmHg reduziert. In der Entspannungsphase nach der Treppenbelastung konnte eine Blutdrucksenkung von 15,3/10,0 mmHg ermittelt werden. Die unter dem Einfluß von Pindolol registrierte Blutdrucksenkung war während aller Verrichtungen auf dem 1 %-Niveau bzw. 5 %-Niveau (EW-Tr.) der Irrtumswahrscheinlichkeit statistisch signifikant (s. Tab.4 und Abb.20).

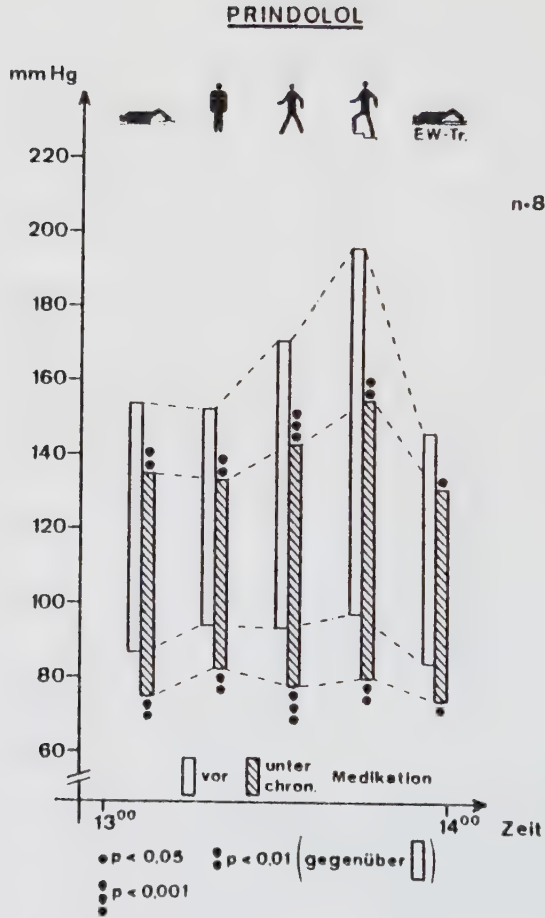


Abb. 20: Untersuchungszeitpunkt mittags; Darstellung wie in Abb. 19.

In der Untersuchungsphase am Abend mit nur einer kurzfristig vorausgegangenen Medikation (17.00 Uhr) ergab sich zumeist nur eine geringe Abschwächung der blutdrucksenkenden Wirkung von Pindolol gegenüber mittags. Die Blutdruckwerte im Liegen waren um 14,7/10,0 mmHg und im Stehen um 21,4/13,0 mmHg niedriger als die Kontrollwerte vor der Behandlung. Die Blutdrucksenkung im Gehen unterschied sich mit 28,2/16,4 mmHg nur unwesentlich von derjenigen am Mittag. Die hypertensive Reaktion auf Treppenbelastung zeigte sich um 35,3/12,6 mmHg und der Ruheblutdruck im Liegen als Entspannungswert nach dem Treppensteigen gemessen um 13,9/10,9 mmHg vermindert. Der blutdrucksenkende Effekt erwies sich durchweg als statistisch signifikant (s. Tab. 5 und Abb. 21).

4.1.2. Blutdruckverhalten während der Nacht

Während der Nacht (Abb. 22) wurden die ohnehin niedrigen Blutdruckwerte - der mittlere Blutdruck im Schlaf (Schl.Mit.) betrug beispielsweise vor Therapie 136,7/80,5 mmHg und der niedrigste Blutdruck (Schl.Min.) 116,9/66,2 mmHg - durch Pindolol kaum beeinflusst. Erst mit dem Ansteigen des Blutdruckniveaus beim Aufwachen (Li.v.Aufst.) gegen Morgen deutete sich wieder eine gewisse Pindololwirkung an (s. Tab. 6 und Abb. 22).

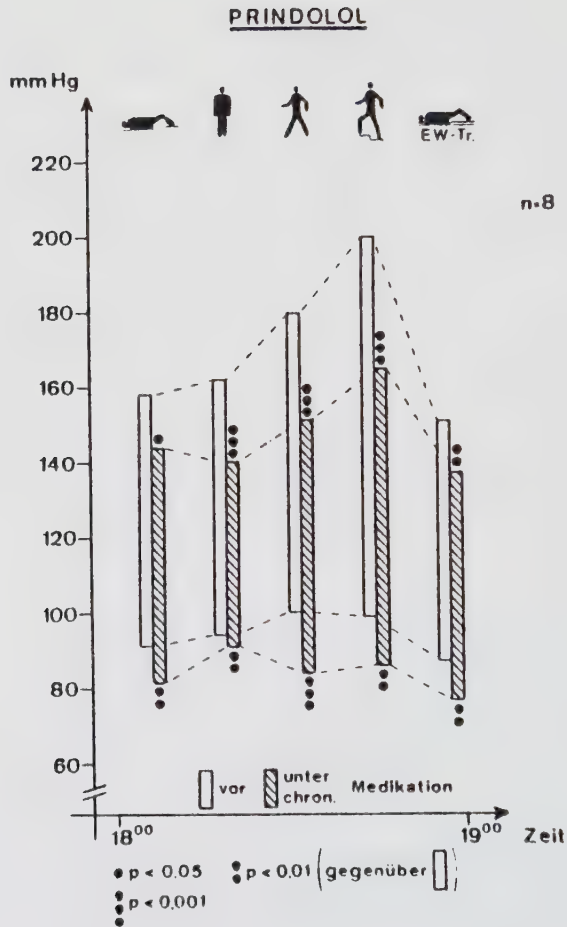


Abb. 21: Untersuchungszeitpunkt abends; Darstellung wie in Abb. 19.

PRINDOLOL

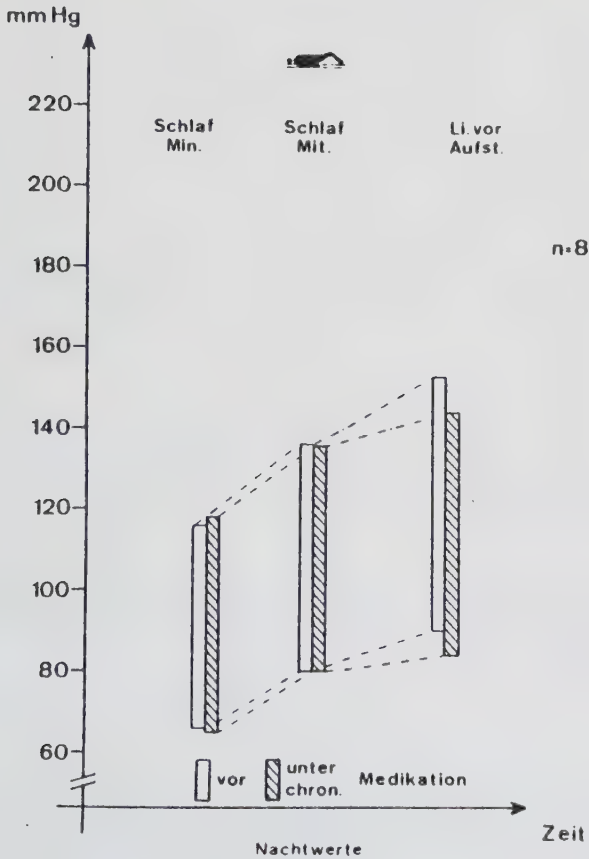


Abb. 22: Blutdruckverhalten nachts; Darstellung wie in Abb. 19. Schlaf Min. = niedrigster Blutdruck im Schlaf; Schlaf Mit. = mittlerer Blutdruck im Schlaf aus stündlichen Ablesungen; Li.v.Aufst. = Blutdruck des wachen Patienten vor dem ersten Aufstehen am Morgen.

4.1.3. Zusammenfassende Darstellung

Nach 10tägiger Behandlung mit 3x 10 mg Pindolol oral täglich konnte der Blutdruck von acht an essentieller arterieller Hypertonie erkrankten Patienten im Tagesmittel von 165,4/93,4 mmHg (systolisch/diastolisch) auf 146,6/82,0 mmHg gesenkt werden. Die Abb. 23 enthält die Tagesmittelergebnisse (Definition s. Kapitel 7.3.) vor und während der Therapie sowie die Blutdrucksenkung (ΔP) im Liegen und bei körperlicher Belastung zu verschiedenen Tageszeiten. Es zeigen sich:

1. ein wirkungsdifferenzierender Effekt im Sinne einer gegenüber dem Ruheblutdruck bevorzugten Senkung des Belastungsblutdruckes;
2. tageszeitliche Schwankungen in der Stärke des antihypertensiven Effektes.

4.1.3.1. Wirkungsdifferenzierung

Die Unterschiede im Ausmaß der Blutdrucksenkung (ΔP) bei den einzelnen Aktionsarten (Liegen, Gehen, Treppensteigen) sind am Mittag und Abend sowohl systolisch ($p = 0,01$) als auch diastolisch ($p = 0,05$) statistisch signifikant (Tab. 7).

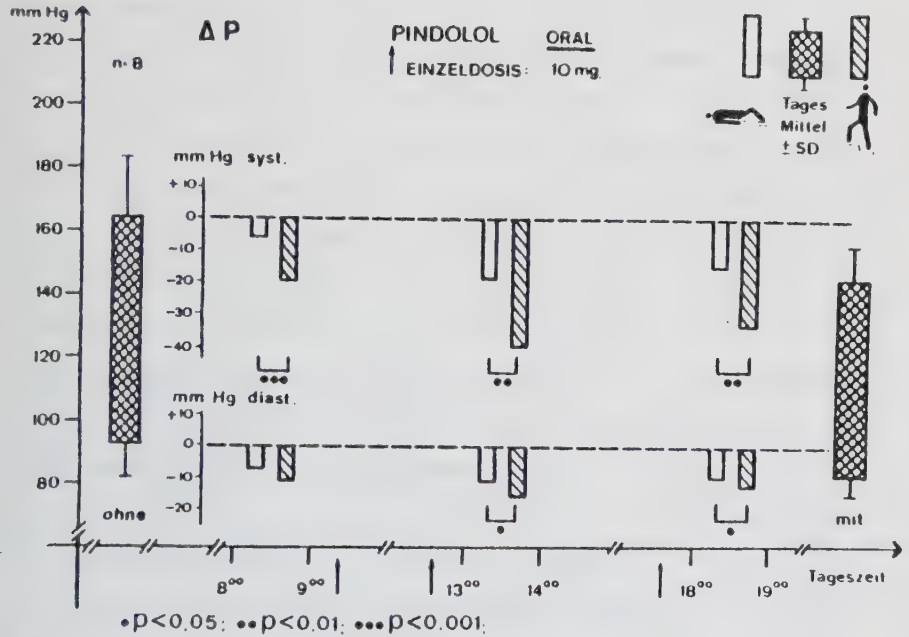


Abb. 23: Mittlere Blutdruckänderung in mmHg zu verschiedenen Tageszeiten während chronischer oraler Therapie mit 3x 10 mg Pindolol bei acht Patienten mit essentieller arterieller Hypertonie in Ruhe (liegend = weiße Säulen) und unter alltäglicher Belastung durch Treppensteigen (einfach schraffierte Säulen), bezogen auf den Tagesmitteldruck aus 15 verschiedenen alltäglichen Blutdrücken (gekreuzt schraffierte Säulen) vor Pindololbehandlung. Die Medikamenteneinnahme ist durch Pfeile gekennzeichnet.

Aus den vorliegenden Daten läßt sich ein linearer Zusammenhang zwischen der Höhe des Blutdruckausgangswertes vor Therapie und der Stärke des therapeutischen Effektes (ΔP) erkennen. Berechnet man die Korrelation zwischen dem Blutdruckausgangswert vor Therapie (X) im Liegen, Gehen, Treppensteigen und der jeweiligen unter Pindololbehandlung erzielten Blutdrucksenkung ($\Delta P = Y$) für die drei "normierten Perioden" eines Untersuchungstages, so ergibt sich ein enger positiver Zusammenhang zwischen den beiden Größen sowohl am Mittag mit einem Korrelationskoeffizienten (r) von 0,84/0,76 (systolisch/diastolisch) als auch am Abend mit $r = 0,81/0,62$, wobei die Korrelationskoeffizienten jeweils systolisch ($p = 0,01$) und diastolisch ($p = 0,05$) statistisch signifikant sind (Abb. 25 und 26). Zum morgendlichen Untersuchungszeitpunkt findet sich kein vergleichbar enger Zusammenhang zwischen den beiden Größen (Abb. 24).

Es zeigt sich, daß bei einem Anstieg des Blutdruckausgangswertes um 1 mmHg der antihypertensive Effekt von Pindolol unter unseren Therapiebedingungen am Mittag etwa 0,57/0,59 mmHg (systolisch/diastolisch) und am Abend um ca. 0,43/0,38 mmHg zunimmt.

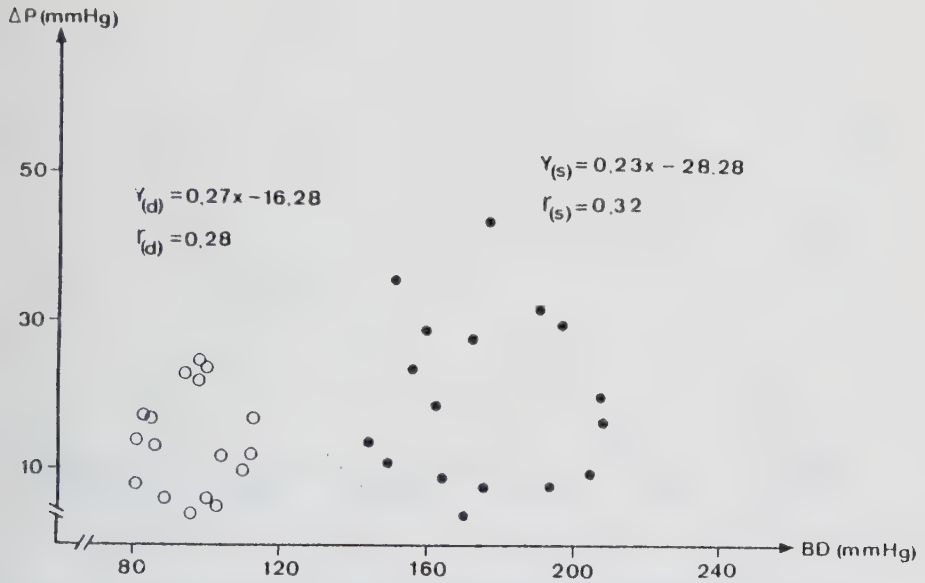


Abb. 24: Blutdruckänderung unter chronischer oraler Pindolol-behandlung (ΔP) in Abhängigkeit vom mittleren Ausgangsblutdruck vor Therapie im Liegen, Gehen und Treppensteigen bei acht essentiellen Hypertonikern; die Regressionsgleichung und der Korrelationskoeffizient (r) sind angegeben. Untersuchungszeitpunkt morgens.

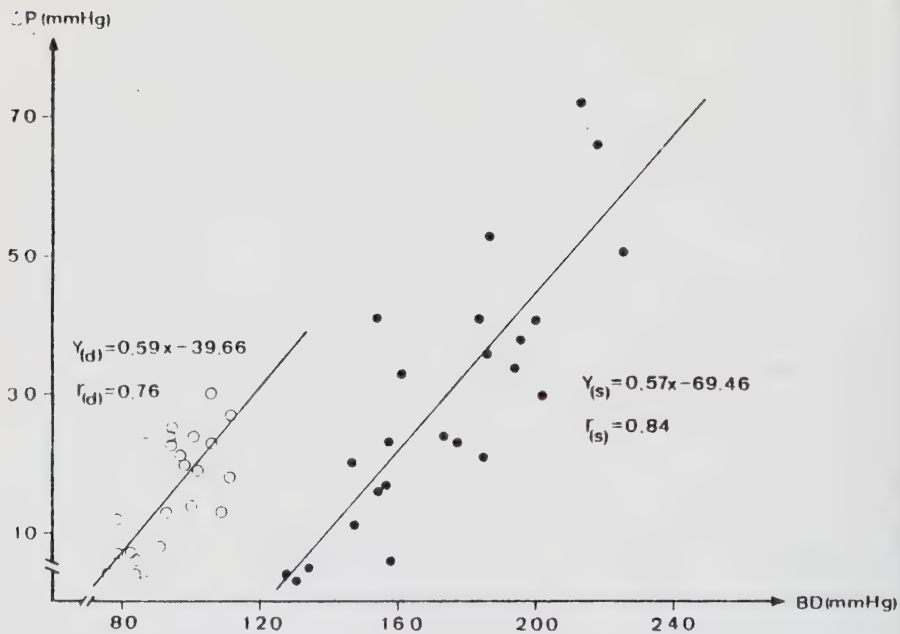


Abb. 25: Untersuchungszeitpunkt mittags; Darstellung wie in Abb. 24.

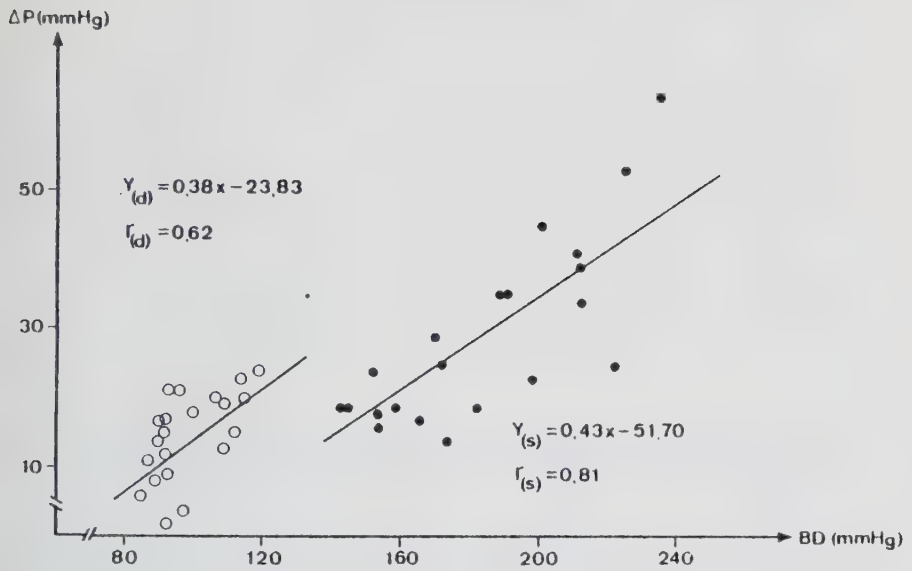


Abb. 26: Untersuchungszeitpunkt abends; Darstellung wie in Abb. 24.

4.1.3.2. Tageszeitliche Unterschiede im antihypertensiven Effekt

Vergleicht man die Blutdruckänderungen unter Therapie (ΔP) im Liegen, Gehen und Treppensteigen zu den verschiedenen Tageszeiten miteinander (t-Test), so finden sich zwischen dem Untersuchungszeitpunkt am Morgen und Mittag für den systolischen Therapieeffekt im Liegen, Treppensteigen ($p = 0,05$) und Gehen ($p = 0,01$) sowie zwischen der diastolischen Blutdrucksenkung im Liegen ($p = 0,05$) und Gehen ($p = 0,05$) ein statistisch signifikanter Unterschied (s. Tab. 8).

4.1.4. Individuelles Blutdruckverhalten - Nebenwirkungen

Das Ausmaß der Blutdrucksenkung variierte unter dem Einfluß von Pindolol individuell recht erheblich, was auch in der relativ großen Standardabweichung der Mittelwerte zum Ausdruck kommt (s. Tab. 3, 4, 5). Insgesamt gesehen blieb jedoch der Blutdruck bei keinem Patienten therapeutisch völlig unbeeinflusst.

Über Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der Einnahme von Pindolol gestanden hätten, wurde von keinem Patienten berichtet.

LIEGEN			STEHEN			GEHEN			TREPPE			EW-Tr		
syst.	o. Th.	u. Th.	o. Th.	u. Th.	o. Th.	u. Th.	o. Th.	u. Th.	o. Th.	u. Th.	o. Th.	u. Th.	o. Th.	u. Th.
$\bar{X}$	155,12	149,50	149,87	147,25	165,37	156,00	188,71	168,79	146,50	141,38				
Sx	20,03	20,00	15,51	27,51	19,54	26,80	18,32	24,66	20,83	21,87				
t-Test	0,95		0,39		1,46		3,51		1,15					
p	n.s.		n.s.		n.s.		0,01		n.s.					
diast.														
$\bar{X}$	90,87	84,00	99,00	92,25	94,87	85,62	98,46	87,68	86,88	80,13				
Sx	12,97	10,82	7,76	16,55	10,01	15,56	10,01	13,43	14,35	12,51				
t-Test	2,07		1,47		2,37		2,57		1,84					
p	n.s.		n.s.		0,05		0,05		n.s.					

Tab. 3: Pindolol: systolische und diastolische Blutdruckwerte der "normierten Periode" am Morgen (8-9.00).
 Angabe der Mittelwerte ($\bar{X}$), Standardabweichung (Sx), t-Wert und Signifikanz (p), n.s. = nicht
 signifikant.

LIEGEN				STEHEN				GEHEN				TREPPE				EW-Tr			
syst.	o. Th.	u. Th.	o. Th.	o. Th.	u. Th.	o. Th.	u. Th.	o. Th.	u. Th.	o. Th.	u. Th.	o. Th.	u. Th.	o. Th.	u. Th.	o. Th.	u. Th.	o. Th.	u. Th.
$\bar{X}$	154,00	135,37	152,37	133,12	171,50	142,50	196,46	155,17	146,37	131,12									
Sx	22,54	15,81	20,56	17,38	20,96	13,60	23,08	12,34	22,85	17,02									
t-Test	3,63		3,80		5,92		5,39		2,62										
p	0,01		0,01		0,001		0,01		0,05										
diast.																			
$\bar{X}$	87,50	75,37	94,25	81,75	94,25	77,75	97,17	79,96	84,12	74,12									
Sx	13,77	7,03	10,50	8,94	11,61	8,71	11,54	9,07	12,94	11,00									
t-Test	3,52		4,08		5,85		4,47		2,37										
p	0,01		0,01		0,001		0,01		0,05										

Tab. 4: Pindolol: systolische und diastolische Blutdruckwerte der "normierten Periode" am Mittag (13-14.00) Angabe der Mittelwerte ($\bar{X}$), Standardabweichung (Sx), t-Wert und Signifikanz (p), n.s. = nicht signifikant.

syst.	LIEGEN				STEHEN				GEHEN				TREPPE				EW-Tr			
	O. Th.	u. Th.	O. Th.	u. Th.	O. Th.	u. Th.	O. Th.	u. Th.	O. Th.	u. Th.	O. Th.	u. Th.	O. Th.	u. Th.	O. Th.	u. Th.	O. Th.	u. Th.	O. Th.	u. Th.
$\bar{X}$	158,75	144,00	162,00	140,62	179,37	151,12	200,29	165,08	151,37	137,50										
Sx	24,02	19,56	24,86	17,94	25,75	15,97	24,89	17,02	22,90	19,62										
t-Test	3,18		5,89		6,56		6,38		4,67											
p	0,05		0,001		0,001		0,001		0,01											
diast.																				
$\bar{X}$	91,00	81,00	100,62	87,62	100,00	83,62	98,75	86,12	87,50	76,62										
Sx	12,24	8,88	8,70	9,53	12,14	8,88	10,12	10,38	10,21	12,01										
t-Test	3,90		4,66		8,05		4,50		4,91											
p	0,01		0,01		0,001		0,01		0,01											

Tab. 5: Pindolol: systolische und diastolische Blutdruckwerte der "normierten Periode" am Abend (18-19.00)
 Angabe der Mittelwerte ($\bar{X}$), Standardabweichung (Sx), t-Wert und Signifikanz (p), n.s. = nicht
 signifikant.

RR	SCHL.MIN.		SCHL.MIT.		LI.V.AUFST.	
syst.	o. Th.	u. Th.	o. Th.	u. Th.	o. Th.	u. Th.
$\bar{X}$	116,87	118,12	136,75	131,25	153,12	144,12
Sx	14,00	23,41	16,99	26,42	24,11	18,59
t-Test	-0,23		0,88		1,49	
p	n.s.		n.s.		n.s.	
diast.						
$\bar{X}$	66,25	65,37	80,50	75,12	89,25	84,75
Sx	10,08	16,33	10,13	17,08	12,88	11,09
t-Test	0,26		0,95		1,17	
p	n.s.		n.s.		n.s.	

Tab. 6: Pindolol: Blutdruckwerte während der Nacht;
Darstellung wie in Tab. 3 und 4.

syst.	MORGEN			MITTAG			ABEND		
	ΔP MW-Li.	ΔP MW-Ge.	ΔP MW-Tr.	ΔP MW-Li.	ΔP MW-Ge.	ΔP MW-Tr.	ΔP MW-Li.	ΔP MW-Ge.	ΔP MW-Tr.
$\bar{D}$	5,62	9,37	19,91	18,62	29,00	41,29	14,75	28,25	35,21
SD	16,76	18,20	16,05	14,53	13,87	21,68	13,12	12,17	15,60
t-Test	-1,48	-5,77	-4,98	-4,27	-4,64	-3,49	-3,52	-4,20	-3,12
p	n.s.	0,001	0,01	0,01	0,01	0,05	0,01	0,01	0,05
diast.									
$\bar{D}$	6,87	9,25	10,79	13,87	16,50	17,21	10,00	16,37	12,62
SD	9,39	11,04	11,88	7,84	7,98	10,89	7,25	5,75	7,93
t-Test	-2,52	-1,41	-0,83	-2,39	-2,61	-0,32	-2,85	-2,66	-2,54
p	0,05	n.s.	n.s.	0,05	0,05	n.s.	0,05	0,05	0,05

Tab. 7: Vergleich der Blutdruckänderung (ΔP) unter Therapie mit Pindolol ($n = 8$) zwischen den Aktionsarten Liegen, Gehen und Treppensteigen zu verschiedenen Tageszeiten. Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{D}$), Standardabweichung (SD), t-Wert und Signifikanz (p).

syst.	ΔP MW-Li.			ΔP MW-Ge.			ΔP MW-Tr.		
	8-9.00	13-14.00	18-19.00	8-9.00	13-14.00	18-19.00	8-9.00	13-14.00	18-19.00
$\bar{D}$	5,62	18,62	14,75	9,37	29,00	28,25	19,91	41,29	35,21
SD	16,76	14,53	13,12	18,20	13,87	12,17	16,05	21,68	15,60
t-Test	-2,95	-1,28	0,62	-4,18	-2,55	0,17	-2,96	-1,96	1,07
p	0,05	n.s.	n.s.	0,01	0,05	n.s.	0,05	n.s.	n.s.
diast.									
$\bar{D}$	6,87	13,87	10,00	9,25	16,50	16,37	10,79	17,21	12,62
SD	9,39	7,84	7,25	11,04	7,98	5,75	11,88	10,89	7,93
t-Test	-2,38	-0,88	1,31	-2,75	-1,81	0,48	-1,38	-0,39	1,20
p	0,05	n.s.	n.s.	0,05	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tab. 8: Vergleich der Blutdruckänderung (ΔP) unter Therapie mit Pindolol ($n = 8$) zwischen verschiedenen Tageszeiten unter den Aktionsarten Liegen, Gehen und Treppensteigen. Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{D}$), Standardabweichung (SD), t-wert und Signifikanz (p).

4.1.5. Ergometerbelastung

ERGOMETRIE - PROGRAMM

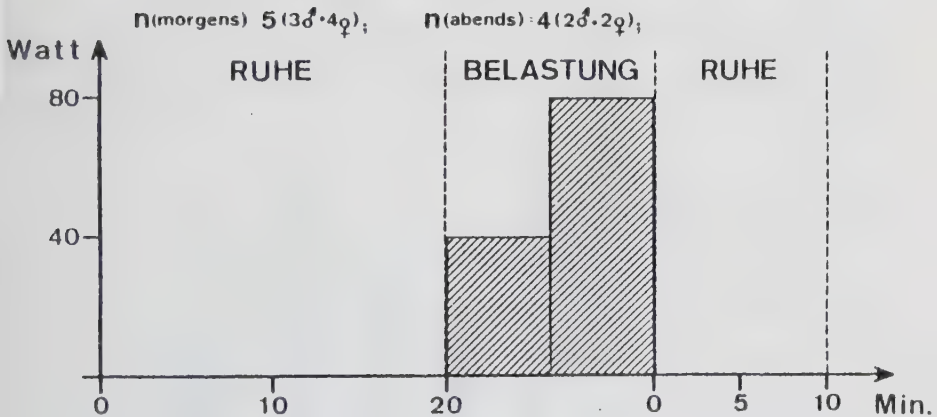


Abb. 27: Ergometrieprogramm vor und während Pindololbehandlung; Ruhephase am Ende der "normierten Periode"; 2stufige Belastung mit 40 und 80 Watt für jeweils 6 Minuten; abschließende Ruhephase von 10 Minuten; angegeben sind Anzahl und Geschlecht der Patienten zu den beiden Untersuchungszeitpunkten.

Während der Behandlung mit Pindolol ergab sich am Morgen ($n = 5$) in der 20minütigen Liegephase vor Beginn des Belastungsprogrammes eine Blutdrucksenkung von 7,4/7,8 mmHg (systolisch/diastolisch). Der Blutdruckanstieg bei fahrradergonometrischer Belastung mit 40 Watt verminderte sich um 15,8/12,0 mmHg, bei 80 Watt um 24,2/13,0 mmHg. Innerhalb der

10minütigen Erholungsphase nach Belastungsende wurden hier wieder im Mittel vergleichbare Blutdruckwerte wie im Liegen vor Belastung erreicht (s. Tab. 9 und Abb. 28).

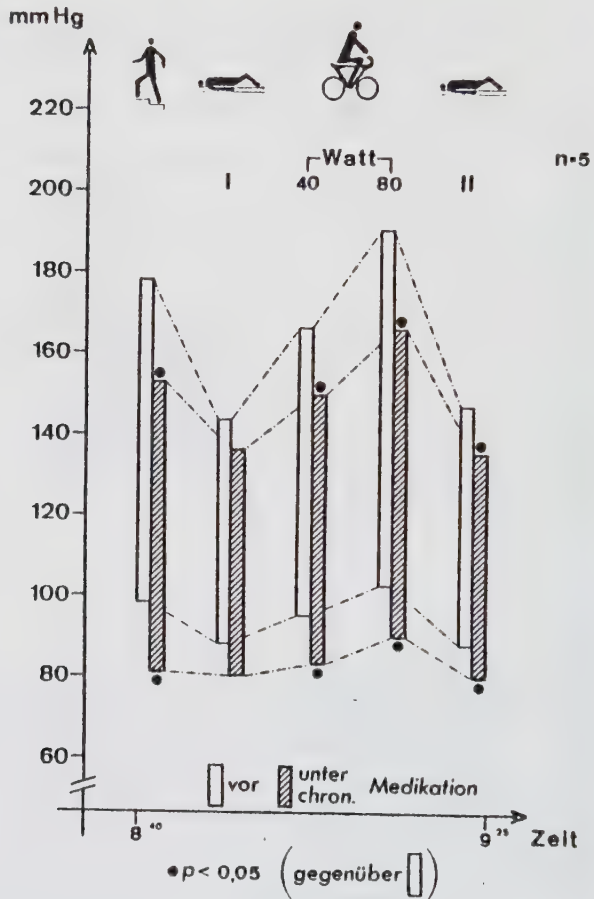


Abb. 28: Blutdruckmittelwerte von fünf Patienten mit essentieller Hypertonie vor, während und nach fahrradergometrischer Belastung mit 40 und 80 Watt vor und unter Therapie mit Pindolol. Zum Vergleich ist das Blutdruckverhalten beim Treppensteigen über 2 Stockwerke während der vorausgegangenen "normierten Periode" aufgetragen. Untersuchungszeitpunkt morgens.

Zum abendlichen Untersuchungszeitpunkt ($n = 4$) lag der Blutdruck im Liegen um 9,0/4,8 mmHg unter dem entsprechenden Ausgangswert vor Therapie. Die hypertensive Blutdruckreaktion war bei der 40 Watt-Belastung auf dem Fahrradergometer um 21,0/12,5 mmHg und bei 80 Watt um 29,2/14,0 mmHg vermindert. In der nachfolgenden Ruhephase ergaben sich vor und während der Behandlung im Durchschnitt niedrigere Blutdruckwerte als vor Belastung (s. Tab. 10 und Abb. 29).

In den Abb. 28 und 29 ist für die am Ergometrieprogramm beteiligten Patienten der Blutdruckmittelwert unter Treppenbelastung (in der vorausgegangenen "normierten Periode") vor und während der Behandlung mit Pindolol dem Blutdruckverhalten bei submaximaler Ergometerbelastung gegenübergestellt. Wie man erkennt, entspricht hier der Blutdruckanstieg beim Treppensteigen über zwei Stockwerke zum Zeitpunkt der Kontrollmessung vor Therapie etwa der Blutdruckreaktion, wie sie bei einer Leistung zwischen 40 und 80 Watt auf dem Fahrradergometer gesehen wird. Berücksichtigt man die Höhe des Blutdruckausgangswertes vor Therapie, so ist die systolisch-diastolische Blutdrucksenkung beim Treppensteigen sowohl morgens (13,9 %/16,7 %) als auch abends (17,3 %/16,2 %) etwas günstiger ausgefallen als diejenige unter fahrradergometrischer Belastung mit 80 Watt am Morgen (12,7 %/12,7 %) und Abend (14,5 %/12,7 %).

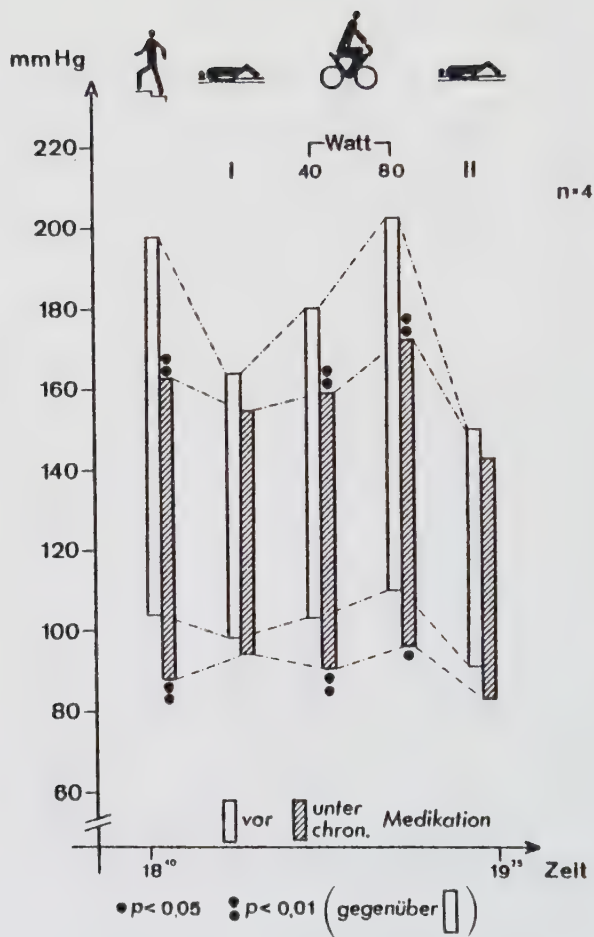


Abb. 29: Blutdruckverhalten während der Ergometerbelastung am Abend (n = 4); Darstellung wie in Abb. 28.

n = 5		MORGEN					
		vor Therapie $\bar{x}$		während Therapie $\bar{x}$		ΔP	p
TREPPE	s.	178,2	15,1	153,4	15,1	24,8	0,05
	d.	97,6	11,1	81,4	13,3	16,2	0,05
LIEGEN I	s.	143,6	11,8	136,2	5,6	7,4	n.s.
	d.	87,6	9,5	79,8	8,9	7,8	n.s.
ERGO 40	s.	166,2	22,5	150,4	15,5	15,8	0,05
	d.	95,0	16,0	83,0	14,1	12,0	0,05
ERGO 80	s.	190,2	20,5	166,0	11,6	24,2	0,05
	d.	102,6	12,3	89,6	11,7	13,0	0,05
LIEGEN II	s.	147,2	12,9	135,2	7,8	12,0	0,05
	d.	87,6	8,7	79,9	4,8	7,7	0,05

Tab. 9: Pindolol: systolische (s) und diastolische (d) Blutdruckwerte während der Fahrradergometrie am Morgen und während Treppenbelastung in der jeweils vorausgegangenen "normierten Periode". Angabe der Mittelwerte ($\bar{x}$), Standardabweichung (S_x), Blutdruckänderung unter Therapie (Δp) und Signifikanz (p); n.s. = nicht signifikant.

n = 4		ABEND			
		vor Therapie $\bar{X}$	während Therapie $\bar{X}$	ΔP	p
TREPPE	s.	197,7	163,5	34,2	0,01
	d.	104,5	87,7	16,8	0,01
LIEGEN I	s.	164,5	155,5	9,0	n.s.
	d.	98,5	93,7	4,8	n.s.
ERGO 40	s.	180,5	159,5	21,0	0,01
	d.	103,0	90,5	12,5	0,01
ERGO 80	s.	201,7	172,5	29,2	0,01
	d.	110,2	96,2	14,0	0,05
LIEGEN II	s.	150,3	142,8	7,5	n.s.
	d.	91,0	83,5	7,5	n.s.

Tab. 10: Pindolol: systolische (s) und diastolische (d) Blutdruckwerte während der Fahrradergometrie am Abend und während Treppenbelastung in der jeweils vorausgegangenen "normierten Periode". Angabe der Mittelwerte ($\bar{X}$), Standardabweichung (Sx), Blutdruckänderung unter Therapie (ΔP) und Signifikanz (p); n.s. = nicht signifikant.

4.2. Reserpin-Mefrusid-Kombination

4.2.1. Normierte Perioden

Obwohl die letzte Medikation zum morgendlichen Untersuchungszeitpunkt ca. 15 Stunden zurück lag, war hier unter allen Aktionsarten noch immer ein guter blutdrucksenkender Effekt zu verzeichnen. So ging der Ruheblutdruck im Liegen vor bzw. als Entspannungswert (EW-Tr.) nach dem Belastungsprogramm gemessen im Mittel um 23,7/16,6 mmHg (systolisch/diastolisch) bzw. um 25,2/18,8 mmHg zurück. Ein noch stärkerer Blutdruckabfall konnte im Stehen registriert werden, wo ausgehend von einem mittleren Blutdruckwert vor Behandlung von 167,0/110,7 mmHg der Druck um durchschnittlich 33,6/25,1 mmHg absank. Während bei leichter körperlicher Belastung wie Gehen zu ebener Erde der Blutdruck ohne Behandlung im Mittel auf 180,4/105,7 mmHg anstieg und beim Treppensteigen sogar 204,8/105,1 mmHg erreicht wurden, lagen die entsprechenden Drucke unter Reserpin-Mefrusid-Behandlung durchschnittlich um 31,2/24,3 mmHg (Gehen) bzw. 38,9/25,7 mmHg (Treppe) unter den Kontrollwerten vor Behandlung. Die Blutdrucksenkung war am Morgen gemäß den einleitend festgelegten Kriterien (Kapitel 3.7.) durchweg statistisch signifikant (s. Tab. 11 und Abb. 30).

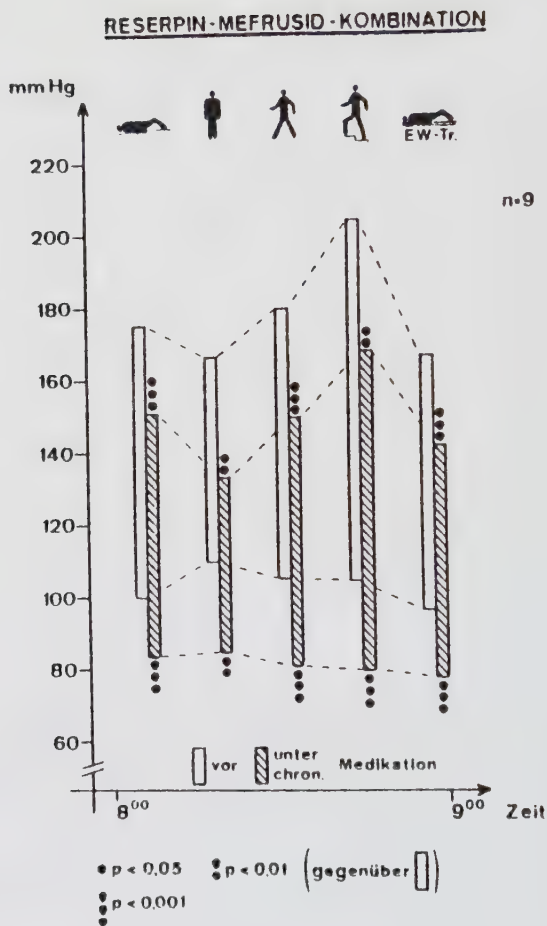


Abb. 30: Blutdruckverhalten vor und unter dem Einfluß einer chronisch oralen Therapie mit Reserpin-Mefrusid. Darstellung der Mittelwerte und Signifikanzen. EW-Tr. = Entspannungswert nach Belastung durch Treppensteigen; Untersuchungszeitpunkt morgens.

In der Untersuchungsphase am Mittag ergab sich ein etwas geringerer therapeutischer Effekt als am Morgen. Der Blutdruck wurde hier im Liegen um durchschnittlich 18,5/12,9 mmHg, im Stehen um 32,8/21,4 mmHg und beim ebenerdigen Gehen um 27,3/19,3 mmHg gesenkt. Die Blutdruckminderung beim Treppensteigen unterschied sich mit 36,3/23,7 mmHg kaum von derjenigen am Morgen. In der Entspannungsphase nach Treppenbelastung betrug die Blutdrucksenkung 16,8/13,2 mmHg. Auch am Mittag war der blutdrucksenkende Effekt der Reserpin-Mefrusid-Kombination bei allen Verrichtungen statistisch signifikant (s. Tab. 12 und Abb. 31).

Die Blutdruckverhältnisse zum abendlichen Untersuchungszeitpunkt - bei der Kontrollmessung vor Therapie wurden hier die höchsten Blutdruckwerte registriert - sind in Abb. 32 dargestellt. Auch hier übertrifft die Blutdruckminderung im Stehen (42,0/27,3 mmHg) und bei körperlichen Belastungen wie Gehen (35,6/24,9 mmHg) oder Treppensteigen (41,3/24,1 mmHg) das Ausmaß der Blutdrucksenkung im Liegen vor (23,6/17,8 mmHg) und während der Entspannung nach dem Alltagsbelastungsprogramm (26,1/17,4 mmHg). Der hypotensive Effekt ist diastolisch bei allen Verrichtungen, systolisch beim Gehen und in der Entspannungsphase (EW-Tr.) auf dem 0,1 %-Niveau, im Liegen, Stehen und beim Treppensteigen auf dem 1 %-Niveau der Irrtumswahrscheinlichkeit statistisch signifikant (s. Tab. 13 und Abb. 32).

RESERPIN-MEFRUSID-KOMBINATION

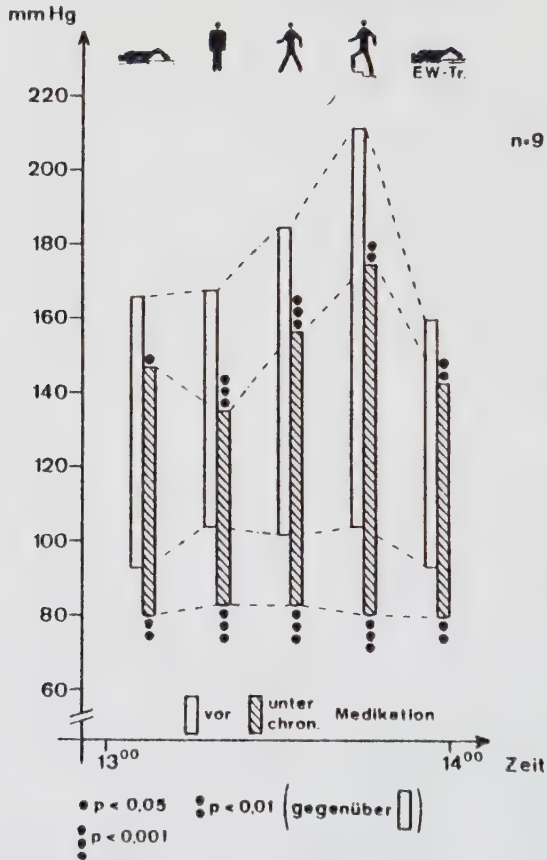


Abb. 31: Untersuchungszeitpunkt mittags; Darstellung wie in Abb. 30.

RESERPIN-MEFRUSID-KOMBINATION

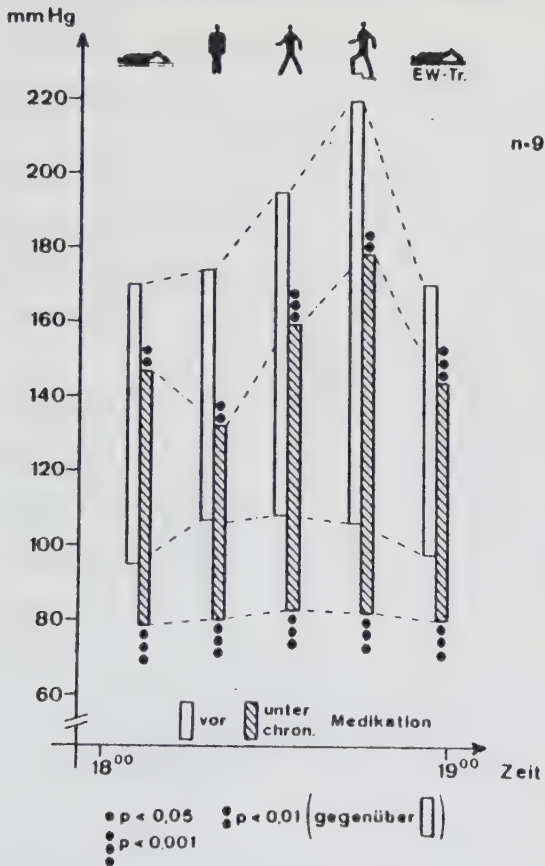


Abb. 32: Untersuchungszeitpunkt abends; Darstellung wie in Abb. 30.

4.2.2. Blutdruckverhalten während der Nacht

Unter dem Einfluß der Reserpin-Mefrusid-Kombination wurde auch in der Nacht ein stärkerer blutdrucksenkender Effekt beobachtet. Bei der Kontrollmessung vor Therapie waren zu diesem Zeitpunkt die niedrigsten Blutdruckwerte gemessen worden. Der mittlere Blutdruck im Schlaf (Schlaf.Mit.) verminderte sich unter der Behandlung um durchschnittlich 31,3/21,3 mmHg und wurde somit stärker beeinflusst als der Ruheblutdruck tagsüber. Der niedrigste im Schlaf erfaßte Blutdruck (Schlaf.Min.) sank um 28,7/18,1 mmHg auf im Mittel 113,0/65,7 mmHg ab. Im Liegen vor dem Aufstehen am Morgen (Li.v.Aufst.) reduzierte sich der Blutdruck um durchschnittlich 30,9/19,7 mmHg beim wachen Patienten. Anders als unter Pindololmedikation, wo die Druckwerte während der Nacht im wesentlichen unbeeinflusst blieben, waren hier die Ergebnisse statistisch signifikant (s. Tab. 14 und Abb. 33).

RESERPIN-MEFRUSID-KOMBINATION

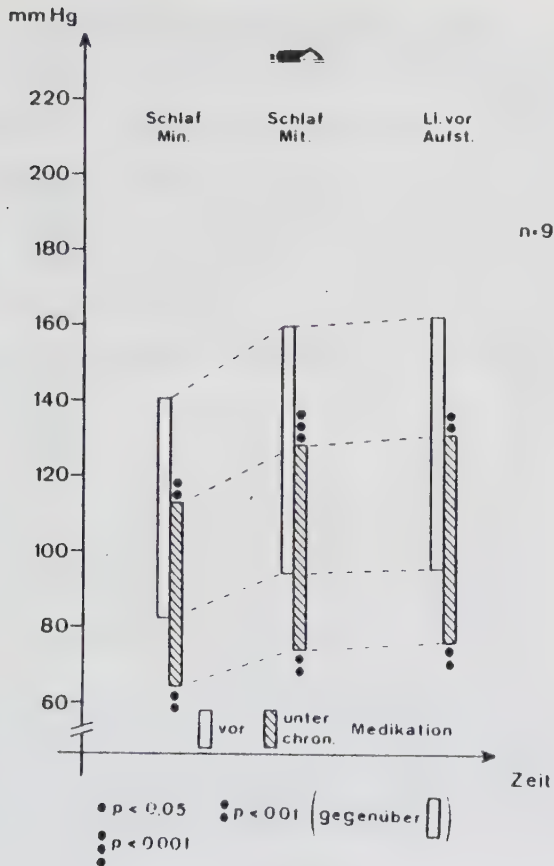


Abb. 33: Blutdruckverhalten während der Nacht. Darstellung wie in Abb. 30. Schlaf.Min. = minimaler Blutdruck im Schlaf; Schlaf.Mit. = mittlerer Blutdruck im Schlaf aus stündlichen Ablesungen; Li.v.Aufst. = Blutdruck des wachen Patienten vor dem ersten Aufstehen am Morgen.

4.2.3. Zusammenfassende Darstellung

Nach 10tägiger Behandlung mit 3x 1 Tablette/die einer fixen Reserpin-Mefrusid-Kombination (0,1 mg Reserpin und 12,5 mg Mefrusid pro Tablette) hatte sich der Blutdruck bei neun Patienten mit essentieller Hypertonie im Tagesmittel von 181,3/101,8 mmHg auf 151,9/81,5 mmHg vermindert. Die Abb. 34 zeigt die Tagesmittelwerte vor und unter Therapie, daneben ist die Blutdrucksenkung (ΔP) im Liegen und Treppensteigen zu drei verschiedenen Untersuchungszeitpunkten dargestellt. Es finden sich

1. eine differenzierte Beeinflussung von Ruhe- und Belastungsblutdruck wie unter Pindololmedikation;
2. nur geringe tageszeitliche Schwankungen in der Stärke des antihypertensiven Effektes.

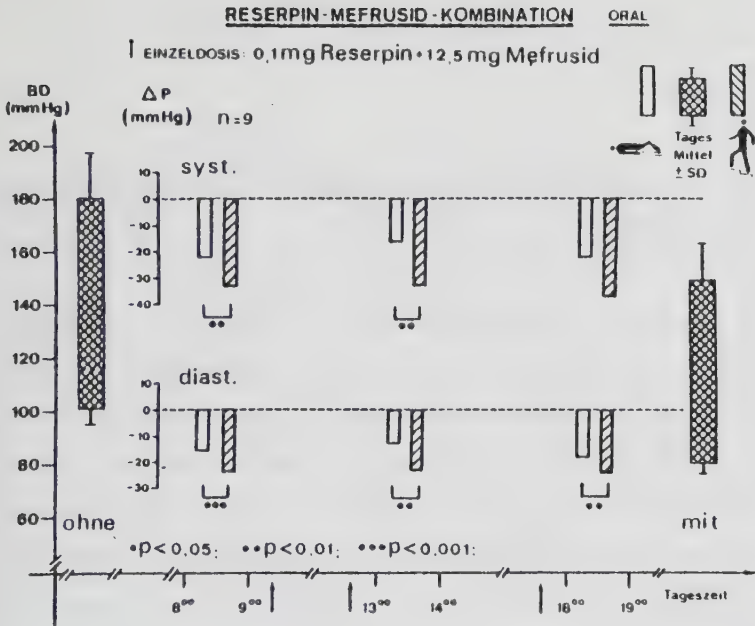


Abb. 34: Zusammenfassende Darstellung der mittleren Blutdrucksenkung zu verschiedenen Tageszeiten in Ruhe (liegend - weiße Säulen) und unter Belastung durch Treppensteigen (schräg schraffierte Säulen) bezogen auf den Tagesmittelwert (gekreuzt schraffierte Säulen) vor Reserpin-Mefrusid-Behandlung.

4.2.3.1. Wirkungsdifferenzierung

Zu allen Tageszeiten finden sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen dem Ausmaß der systolischen und diastolischen Blutdrucksenkung (ΔP) im Liegen und Gehen sowie - die systolische Druckminderung am Morgen ausgenommen - zwischen der Blutdrucksenkung im Liegen und Treppensteigen.

Anders als bei den mit Pindolol behandelten Patienten besteht kein signifikanter Unterschied zwischen der Stärke des antihypertensiven Effektes beim Gehen und Treppensteigen (Tab. 15).

4.2.3.2. Tageszeitliche Unterschiede im antihypertensiven Effekt

Die tageszeitlichen Schwankungen im Ausmaß des antihypertensiven Effektes sind unter der Reserpin-Mefrusid-Behandlung nur gering. Für keine Aktionsart ist der Unterschied zwischen der Blutdrucksenkung am Morgen und Mittag bzw. zwischen Morgen und Abend statistisch signifikant. Lediglich zwischen den Untersuchungszeitpunkten am Mittag und Abend bestehen für einzelne Verrichtungen statistisch relevante Unterschiede (Tab. 16).

4.2.4. Individuelles Blutdruckverhalten - Nebenwirkungen

Auf die Behandlung mit der Reserpin-Mefrusid-Kombination reagierten alle Patienten mit einer mehr oder minder starken Blutdrucksenkung. Keiner der Patienten erwies sich durchweg unter allen Verrichtungen als "non responder".

Bei drei Patienten kam es mehrmals nach Medikamenteneinnahme zu Übelkeit und Brechreiz, zwei weitere Patienten klagten über eine "verstopfte Nase". Schwindelgefühle im Stehen traten bei zwei Patienten auf. Über weitere Nebenwirkungen wurde uns nicht berichtet.

syst.	LIEGEN				STEHEN				GEHEN				TREPPE				EW-Tr			
	o. Th.	u. Th.	o. Th.	u. Th.	o. Th.	u. Th.	o. Th.	u. Th.	o. Th.	u. Th.	o. Th.	u. Th.	o. Th.	u. Th.	o. Th.	u. Th.	o. Th.	u. Th.	o. Th.	u. Th.
$\bar{X}$	174,89	151,12	167,00	133,45	180,45	149,23	204,85	167,93	167,34	142,12										
Sx	23,93	17,48	17,74	17,85	17,67	18,18	26,82	14,46	21,67	14,79										
t-Test	5,47		4,41		5,30		3,85		6,26											
p	0,001		0,01		0,001		0,01		0,001											
diast.																				
$\bar{X}$	100,45	83,89	110,78	85,67	105,67	81,34	105,15	79,41	96,89	78,12										
Sx	11,31	11,91	11,78	15,73	9,27	13,32	9,82	7,94	10,22	11,53										
t-Test	6,46		4,99		5,58		6,69		7,55											
p	0,001		0,01		0,001		0,001		0,001											

Tab. 11: Reserpin-Mefrusid-Kombination: systolische und diastolische Blutdruckwerte der "normierten Periode" am Morgen (8-9.00). Angabe der Mittelwerte ($\bar{X}$), Standardabweichung (Sx), t-Wert und Signifikanz (p).

LIEGEN				STEHEN				GEHEN				TREPPE				EW-Tr			
syst.	o. Th.	u. Th.	o. Th.	u. Th.	o. Th.	u. Th.	o. Th.	u. Th.	o. Th.	u. Th.	o. Th.	u. Th.	o. Th.	u. Th.	o. Th.	u. Th.	u. Th.	u. Th.	u. Th.
$\bar{X}$	165,78	147,23	168,12	135,34	184,67	157,34	211,93	175,63	160,34	143,45									
Sx	20,47	24,93	18,66	22,68	17,54	18,59	26,14	16,87	20,45	21,26									
t-Test	2,95		5,19		5,59		4,38		3,38										
p	0,05		0,001		0,001		0,01		0,01										
diast.																			
$\bar{X}$	92,78	79,89	104,89	83,45	102,34	83,00	104,30	80,56	92,67	79,56									
Sx	11,69	15,06	10,45	14,85	8,57	11,86	7,73	12,30	11,43	12,50									
t-Test	3,54		5,84		6,00		5,46		4,11										
p	0,01		0,001		0,001		0,001		0,01										

Tab. 12: Reserpin-Mefrusid-Kombination: systolische und diastolische Blutdruckwerte der "normierten Periode" am Mittag (13-14.00). Angabe der Mittelwerte ($\bar{X}$), Standardabweichung (Sx), t-Wert und Signifikanz (p)

syst.	LIEGEN		STEHEN		GEHEN		TREPPE		EW-Tr	
	o. Th.	u. Th.	o. Th.	u. Th.	o. Th.	u. Th.	o. Th.	u. Th.	o. Th.	u. Th.
$\bar{X}$	170,34	146,78	174,45	132,45	194,78	159,12	220,10	178,78	170,45	144,34
Sx	20,86	20,16	19,87	21,24	18,52	17,97	23,44	15,28	15,98	20,07
t-Test	4,58		4,96			5,72		4,99		6,08
P	0,01		0,01			0,001		0,01		0,001
diast.										
$\bar{X}$	95,67	77,89	107,56	80,22	108,34	83,45	106,63	82,52	97,12	79,67
Sx	10,28	12,19	9,71	15,27	9,08	11,88	6,75	10,86	7,99	12,64
t-Test	7,74		6,69			7,14		6,89		5,30
P	0,001		0,001			0,001		0,001		0,001

-103-

Tab. 13: Reserpin-Mefrusid-Kombination: systolische und diastolische Blutdruckwerte der "normierten Perioden" am Abend (18-19.00). Angabe der Mittelwerte ($\bar{X}$), Standardabweichung (Sx), t-Wert und Signifikanz (p).

RR	SCHL.MIN.		SCHL.MIT.		LI.V.AUFST.	
	o. Th.	u. Th.	o. Th.	u. Th.	o. Th.	u. Th.
syst.						
$\bar{X}$	141,67	113,00	159,34	128,00	162,45	134,67
Sx	24,37	18,44	25,60	19,23	23,81	16,03
t-Test	4,70		5,50		3,52	
P	0,01		0,001		0,01	
diast.						
$\bar{X}$	83,78	65,67	95,12	73,78	96,45	77,67
Sx	15,94	15,87	16,27	12,30	12,01	9,41
t-Test	3,36		4,45		4,65	
P	0,01		0,01		0,01	

Tab. 14: Reserpin-Mefrusid-Kombination: Blutdruckwerte während der Nacht.
Darstellung wie in Tab. 11.

syst.	MORGEN			MITTAG			ABEND		
	ΔP	MW-Li.	ΔP MW-Ge. ΔP MW-Tr.	ΔP	MW-Li.	ΔP MW-Ge. ΔP MW-Tr.	ΔP	MW-Li.	ΔP MW-Ge. ΔP MW-Tr.
$\bar{D}$	23,56	35,67	41,30	18,56	27,34	36,29	23,78	31,23	36,92
SD	15,45	18,70	24,84	18,89	14,67	24,85	13,04	17,68	28,80
t-Test	-5,75	-4,20	-1,44	-2,93	-4,21	-1,68	-2,53	-2,08	0,97
p	0,001	0,01	n.s.	0,05	0,01	n.s.	0,05	n.s.	n.s.
dist.									
$\bar{D}$	16,56	24,34	25,74	12,89	19,34	23,74	17,78	24,89	24,11
SD	7,68	13,08	11,54	10,91	9,67	13,05	6,89	10,46	10,49
t-Test	-3,32	-5,40	-0,75	-3,30	-4,57	-1,83	-2,74	-3,36	0,29
p	0,05	0,001	n.s.	0,05	0,01	n.s.	0,05	0,01	n.s.

-105-

Tab. 15: Vergleich der Blutdruckänderung (ΔP) unter Therapie mit der Reserpin-Mefrusid-Kombination ($n = 9$) zwischen den Aktionsarten Liegen, Gehen und Treppensteigen zu verschiedenen Tageszeiten. Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{D}$), Standardabweichung (SD), t-Wert und Signifikanz (p).

syst.	ΔP MW-Li.			ΔP MW-Ge.			ΔP MW-Tr.		
	8-9.00	13-14.00	18-19.00	8-9.00	13-14.00	18-19.00	8-9.00	13-14.00	18-19.00
$\bar{D}$	23,56	18,56	23,78	35,67	27,34	31,23	41,30	36,29	36,92
SD	15,45	18,89	13,04	18,70	14,67	17,68	24,84	24,85	28,80
t-Test	0,98	0,68	-1,73	1,05	-1,35	-2,71	0,09	-0,47	-1,91
p	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	0,05	n.s.	n.s.	n.s.
diast.									
$\bar{D}$	16,56	12,89	17,78	24,34	19,34	24,89	25,74	23,74	24,11
SD	7,68	10,91	6,89	13,08	9,67	10,46	11,54	13,05	10,49
t-Test	1,48	-0,52	-2,40	1,58	-0,22	-2,11	0,83	0,42	0,17
p	n.s.	n.s.	0,05	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

106

Tab. 16: Vergleich der Blutdruckänderung (ΔP) unter Therapie mit der Reserpin-Mefrusid-Kombination ($n = 9$) zwischen verschiedenen Tageszeiten unter den Aktionsarten Liegen, Gehen und Treppensteigen. Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{D}$), Standardabweichung (SD), t-Wert und Signifikanz (p).

5. DISKUSSION

Berücksichtigt man den dynamischen Charakter der "Meßgröße Blutdruck", so ist verständlich, daß die Erfassung des Ruheblutdruckes allein nicht ausreicht, um die tatsächliche antihypertensive Effektivität einer blutdruckwirksamen Substanz sicher zu beurteilen.

Wie schon vorangehende Untersuchungen gezeigt haben (97, 98, 99), kann das Ausmaß der blutdrucksenkenden Wirkung - von Unterschieden in der individuellen Empfindlichkeit gegenüber der Substanz einmal abgesehen - in Abhängigkeit von der Tageszeit und dem Grad der körperlichen Aktivität erheblich variieren. Zur Erfassung des Wirkprofils eines Antihypertensivums eignet sich daher besonders die kontinuierliche Blutdrucklangzeitmessung, wie sie in vorliegender Arbeit unter Anwendung der Mikrokatheterblutdrucktelemetrie erfolgt ist.

Die dargelegten Ergebnisse basieren auf der Auswertung von jeweils etwa 170 Meßdaten pro Patient und untersuchtem Medikament.

5.1. Pindolol

5.1.1. Wirkungsdifferenzierung

Während sich eine ganze Reihe von Arbeiten mit der Beeinflussung des Ruheblutdruckes im Liegen, Sitzen und Stehen durch

chronische orale Pindololmedikation befaßt (35, 44, 48, 165, 166, 169, 172), liegen Untersuchungen bezüglich der Wirkung von Pindolol auf den Blutdruck während alltäglicher Belastungen unseres Wissens nicht vor, was wohl mit der Schwierigkeit der Blutdruckmessung am sich frei bewegenden Patienten zusammenhängt. Deshalb wird man sich im folgenden auf Untersuchungsergebnisse beziehen müssen, die unter konventioneller "Laborbelastung" - z. B. auf dem Fahrradergometer oder an der Kletterstufe - gewonnen wurden, die jedoch wegen der Unterschiede im Belastungsablauf sowie der hinzukommenden "Prüfstandatmosphäre" im Kreislauf-labor nur bedingt mit dem Blutdruckverhalten unter Alltagsbelastungen vergleichbar sind. Soweit die Blutdruckmessung in den zitierten Arbeiten nicht ebenfalls direkt intraarteriell erfolgte (18, 136), sondern indirekt mit der Manschettenmethode (3, 68, 160, 182), können noch zusätzlich - wie schon einleitend erwähnt - meßmethodisch bedingte Blutdruckdifferenzen vorhanden sein.

Unsere Ergebnisse lassen eine bevorzugte Beeinflussung des Blutdruckes unter körperlicher Belastung erkennen.

In qualitativer Übereinstimmung mit den vorliegenden Ergebnissen stehen die Befunde von BACHOUR u. Mitarb. (18), die bei vier tachykarden Hypertoniepatienten nach akuter, intravenöser Anwendung von Pindolol eine um so stärkere Hemmung des systolischen und diastolischen Blutdruckanstieges (direkte Meßmethode) unter

körperlicher Belastung an der Kletterstufe fanden, je höher die Belastungsdrucke vor der Pindololinjektion lagen.

Nach den Beobachtungen im Rahmen einer Multicentre-Studie, die "unter den Bedingungen der freien Praxis" durchgeführt wurde (152), soll auch der Ruheblutdruck durch Pindolol ähnlich differenziert beeinflusst werden. Je höher hier die Ausgangswerte des Ruheblutdruckes vor Therapie lagen, desto besser wurden die Drucke unter Pindolol gesenkt. Die erwähnte Studie (152) erfaßte Patienten aller Altersgruppen und Hypertonieformen mit den unterschiedlichsten Schweregraden und dementsprechend variabler Höhe des Blutdruckausgangsniveaus. Die Autoren ermittelten unter den gegebenen Therapiebedingungen - die Mehrzahl der Patienten wurde mit 1x täglich 15 mg Pindolol über einen Zeitraum von 6 Wochen behandelt - eine Zunahme des hypotensiven Effektes systolisch um 0,48 mmHg und diastolisch um 0,59 mmHg, wenn der Blutdruck um 1 mmHg anstieg. Ein gleich großer diastolischer, systolisch jedoch stärkerer Wirkungszuwachs bei reaktivem Blutdruckanstieg unter Alltagsbelastung wurde in der vorliegenden Arbeit am Mittag, dem Zeitpunkt der besten Pindololwirkung, gesehen. Abends war der Zugewinn an drucksenkender Wirkung geringer und am Morgen fand sich diesbezüglich keine signifikante Korrelation. Möglicherweise steht diese im Tagesverlauf wechselnde "Effizienz" der Pindololwirkung im Zusammenhang mit tageszeitlichen Schwankungen des aktuellen Pindololplasmaspiegels.

Auch die Ergebnisse anderer Autoren, die den Blutdruck unter körperlicher Belastung nur indirekt mit der Manschettenmethode gemessen haben (3, 68, 160, 182), lassen den Trend zu einer begünstigten Senkung des Belastungsblutdruckes zumindest systolisch erkennen. Widersprüchlich sind hier jedoch die Befunde bezüglich des diastolischen Blutdruckverhaltens unter chronischer Pindololbehandlung.

So haben GYNTELBERG u. Mitarb. (68) bei essentiellen Hypertoniepatienten nach 4wöchiger Behandlung mit individuellen Pindololdosen zwischen 7,5 und 15 mg täglich unter fahrradergometrischer Belastung keine Beeinflussung des diastolischen Belastungsblutdruckes im Sinne einer Wirkungsdifferenzierung gesehen. Ebenso registrierten SCHAFFALITZKY u. GYNTELBERG (160), die Pindolol mit einem Diuretikum hinsichtlich der antihypertensiven Wirksamkeit verglichen, nach 3wöchiger Behandlung mit 3x 5 mg Pindolol oral täglich, bei ihren Patienten diastolisch lediglich eine der Ruheblutdrucksenkung äquivalente Druckminderung bei Belastung auf dem Fahrradergometer. WALTER u. Mitarb. (182) beobachteten bei 28 Patienten mit labiler Hypertonie nach 8wöchiger Behandlung mit 3x 2,5 mg Pindolol täglich sogar eine signifikante Zunahme des diastolischen Blutdruckes unter submaximaler ergometrischer Belastung.

Die Unterschiede zu unseren Ergebnissen, die in der Regel auch diastolisch eine deutlich differenzierte Beeinflussung von Ruhe- und Belastungsblutdruck erkennen lassen, dürften am ehe-

sten darauf beruhen, daß einerseits die Untersucher den Belastungsblutdruck indirekt gemessen haben, wobei bekanntlich vor allem die diastolischen Blutdruckwerte nur bedingt verwertbar sind (9), andererseits ist es denkbar, daß der diastolische Blutdruck erst durch höhere Pindololdosen in entsprechender Weise beeinflußt wird.

Auch OSTER u. Mitarb. (136), die bei 9 essentiellen Hypertonikern nach 40- bis 64tägiger Behandlung mit Dosen zwischen 15-30 mg Pindolol/die den Blutdruck während ergometrischer Belastung direkt intraarteriell gemessen haben, sahen keine signifikant unterschiedliche Beeinflussung von systolischem oder diastolischem Ruhe- und Belastungsblutdruck, was nach Meinung der Autoren mit dem kleinen Patientenkollektiv zusammenhing.

5.1.2. Wirkungsverlauf

Wie unsere Ergebnisse weiter erkennen lassen, ist das absolute Ausmaß der Blutdrucksenkung tageszeitlichen Änderungen unterworfen, die allerdings das charakteristische Wirkprofil nicht überdecken. Wir haben diese Schwankungen in Zusammenhang mit dem Dosierungsmodus (3x täglich) gesehen.

Die erste Tagesdosis wurde um 9.00 Uhr nach Abschluß der morgendlichen "normierten Periode" gegeben. Zu diesem Untersuchungszeitpunkt lag demnach die letzte Pindololmedikation

(am Vortag um 17.00 Uhr) schon etwa 15 Stunden zurück, was den vergleichsweise geringen antihypertensiven Effekt in dieser Phase erklären dürfte. Während nach 10tägiger Behandlung der morgendliche "basale" Pindololpläsmaspiegel, der wesentlich niedriger sein müßte als am Mittag und Abend, den Ruheblutdruck fast unbeeinflußt läßt, kann der Blutdruck beim Treppensteigen signifikant gesenkt werden.

Hierbei liegt die Vermutung nahe, daß eine derartig begünstigte Wirkung auf den Belastungsblutdruck in erster Linie über eine Hemmung des beta-adrenergen Antriebes am Herzen mit Verminderung des Herzminutenvolumens, also durch beta-Blockade zustande kommt. Das schließt andere, zusätzliche Wirkmechanismen bei der Beeinflussung des Ruheblutdruckes, die jedoch möglicherweise höhere Pindololkonzentrationen erfordern, nicht aus. Ein beta-blockierender Effekt darf zudem auch am Morgen nach länger zurückliegender Medikation noch erwartet werden. Er läßt sich noch 24 Stunden nach einer oralen Einzeldosis von 10 mg Pindolol nachweisen (134), was sich bei der recht kurzen Halbwertszeit der Substanz im Organismus von ca. 3,5 Stunden (65) dadurch erklärt, daß der Plasmaspiegel exponentiell abfällt, während die Wirkung dagegen in linearer Abhängigkeit von der Zeit abnimmt (86).

In diesem Zusammenhang sind die Befunde von ESLER u. Mitarb. (46) erwähnenswert. Sie fanden eine bedeutsame Blut-

drucksenkung im Falle niedriger Propranololplasmaspiegel nur bei Patienten mit gesteigerter sympathischer Nervenaktivität. Nach Ansicht der Autoren ist hierbei die Blutdruckminderung am ehesten als Folge der Hemmung kardialer beta-Rezeptoren anzusehen. Diese Patienten hatten allerdings zusätzlich eine erhöhte Plasmareninaktivität aufzuweisen, was sich aber für den antihypertensiven Effekt selbst als bedeutungslos erwies.

Nach Gabe der morgendlichen Pindololdosis um 9.00 Uhr erreicht der Pindololplasmaspiegel, wenn man die pharmakokinetischen Daten von GUGLER u. Mitarb. (65) zugrunde legt, nach ca. 90 Minuten sein Maximum und klingt nach etwa 2 Stunden wieder langsam ab. In diese Abklingphase hinein wurde um 12.00 Uhr die zweite Tagesration von 10 mg Pindolol verabreicht. Rein rechnerisch wäre somit zum mittäglichen Untersuchungszeitpunkt (13.00 - 14.00 Uhr) ein hoher Pindololplasmaspiegel anzunehmen; tatsächlich konnten wir parallel dazu hier einen bedeutend günstigeren antihypertensiven Effekt - auch auf den Ruheblutdruck - registrieren als am Morgen. Zum abendlichen Untersuchungszeitpunkt (18.00 - 19.00 Uhr) mit vorausgegangener Medikation um 17.00 Uhr sind ähnliche Plasmaspiegel wie am Mittag zu erwarten und auch die beobachtete Blutdrucksenkung ist hier vergleichbar gut.

Inwieweit die tageszeitlichen Schwankungen im antihypertensiven Effekt tatsächlich in so engem Zusammenhang mit Plas-

maspiegelschwankungen stehen, muß offen bleiben, da wir keine Plasmaspiegelbestimmungen vorgenommen haben. Die Annahme wird aber unterstützt durch die Ergebnisse einiger Untersuchungen, in denen solche Bestimmungen durchgeführt wurden (7, 46, 70, 109, 135, 147) und sich dabei für verschiedene beta-Sympathikolytika wie Pindolol (7), Propranolol (46, 70, 109), Alprenolol (135) und Metoprolol (147) eine gewisse Korrelation zum antihypertensiven Effekt fand. Diese Befunde sind jedoch nicht unwidersprochen (6, 22).

So spricht der Nachweis einer noch Wochen über das Ende der medikamentösen Therapie mit beta-Blockern hinaus anhaltenden Blutdrucksenkung (177) gegen eine direkte Abhängigkeit des antihypertensiven Effektes von der aktuellen Plasmakonzentration des beta-Sympathikolytikums. Möglicherweise kommt hierbei den Gewebsspiegeln eine entscheidende Bedeutung zu.

Inwieweit die beobachtete Diskrepanz zwischen pharmakokinetischer Halbwertszeit und pharmakodynamischer Wirkungsdauer der beta-Blocker (40) eine Verlängerung der Verabreichungsintervalle, d.h. eine Abweichung von der 3x täglichen Dosierung erlaubt, ohne daß stärkere tageszeitliche Schwankungen in der blutdrucksenkenden Wirkung auftreten, ist noch nicht eindeutig geklärt. Zwar liegen Untersuchungsergebnisse vor, die zeigen, daß bei 2x täglicher (179) bzw. 1x täglicher (151) Applikation von Pindolol der Blutdruck gleich gut gesenkt

wird wie bei 3x täglicher Verabreichung, jedoch wurde in diesen Arbeiten (151, 179) lediglich der Gelegenheitsblutdruck zu einer einzigen Tageszeit erfaßt, so daß tageszeitliche Unterschiede in der Stärke des antihypertensiven Effektes unter den alternativen Dosierungsmodi unerkannt bleiben.

Mehr Gewicht kommt meiner Meinung nach den Befunden von REYBROUCK u. Mitarb. (148) zu, die zu vier verschiedenen Tageszeiten indirekte Blutdruckmessungen vorgenommen haben und bei ihren Patienten unter 3x täglicher Applikation von Atenolol eine Tendenz zu stärkerer und "weniger fluktuierender" Blutdrucksenkung sahen als bei einmaliger Verabreichung der Gesamtdosis am Morgen.

Berücksichtigt man das eingangs erwähnte, typische Wirkprofil von Pindolol, so könnten tageszeitliche Unterschiede in der antihypertensiven Wirkung nicht nur in Abhängigkeit vom Dosierungsmodus, sondern auch im Zusammenhang mit der diurnalen bzw. circadianen Blutdruckrhythmik (30) gesehen werden, die auch bei Patienten mit arterieller Hypertonie noch voll erhalten ist (96).

5.1.3. Wirkungsausmaß

Das Ausmaß der Blutdrucksenkung bei körperlicher Belastung läßt sich mit dem einer üblich dosierten Medikation von Reserpin oder Clonidin (97, 98) vergleichen.

Bezüglich der Ruheblutdrucksenkung variieren die Angaben in der Literatur in Abhängigkeit von den Untersuchungsbedingungen - Behandlungsdauer, Dosierung bzw. Dosierungsmodus, Meßzeitpunkt, Höhe des Blutdruckausgangswertes vor Behandlung - nicht unerheblich.

So fand z.B. WILCOX (186) nach 2wöchiger Pindololbehandlung mit 15 mg/die oral, der Hälfte der von uns verabreichten Dosis, bei 15 Patienten mit essentieller Hypertonie im Sitzen nur eine Druckminderung von 7/3 mmHg entsprechend 4,1 %/2,6 % (systolisch/diastolisch). NEFF u. STUMPE (130) sahen bei gleicher Behandlungsdauer und Dosierung bei ihren 30 Hypertoniepatienten eine günstigere Wirkung. Der Blutdruck war hier systolisch im Liegen im Mittel um 15 mmHg (8,1 %), diastolisch um 11 mmHg (9,6 %) und im Stehen systolisch um 17 mmHg (9,5 %) und diastolisch um 10 mmHg (9,1 %) abgesunken.

LIEBAU u. Mitarb. (111) beobachteten bei ihren Patienten mit essentieller Hypertonie unter vergleichbaren Therapiebedingungen sogar eine durchschnittliche Minderung des Ruheblutdruckes im Liegen systolisch um 33,7 mmHg (19,7 %) und diastolisch um 23,4 mmHg (20,1 %).

5.1.4. Ergometrie

Belastungsuntersuchungen, die bei ischämischen Herzerkrankungen zur routinemäßigen Diagnostik gehören, gewinnen auch bei

Hochdruckerkrankungen zunehmend an Bedeutung. Damit lassen sich hypertone Regulationsstörungen frühzeitig erfassen (52, 60) und auch die Effizienz einer antihypertensiven Therapie überprüfen. Dabei kommen standardisierte Laborbelastungen zur Anwendung, da Untersuchungen unter alltäglichen Belastungen in der Praxis kaum durchführbar sind.

Wie sich zeigt, sind beide Belastungsformen bezüglich der Blutdruckreaktion durchaus miteinander vergleichbar (42); Treppensteigen über zwei Stockwerke entspricht hierbei etwa einer Leistung zwischen 40 und 80 Watt auf dem Fahrradergometer.

Auch unter Ergometerbelastung wird der typische wirkungsdifferenzierende Effekt deutlich erkennbar. Mit steigender Wattleistung und damit höherem Blutdruckausgangsniveau nimmt der antihypertensive Effekt zu. Bezogen auf die Höhe des Blutdruckausgangswertes vor Therapie findet sich unter Treppenbelastung eine etwas günstigere Blutdrucksenkung als bei fahrradergometrischer Belastung. Möglicherweise liegt das daran, daß es unter "Laborbelastung" durch zusätzlich wirksame emotionelle Reaktionen, z.B. auf die Prüfstandatmosphäre, zu einem zusätzlichen, überschießenden Blutdruckanstieg kommt, der aber in solchen "mental Streß-Situationen" scheinbar durch beta-Blocker weniger gut beeinflußt wird (72, 132).

Nimmt man als obere Normgrenze für den Blutdruckanstieg auf eine Belastung mit 80 Watt in der Altersgruppe zwischen 17 bis 65 Jahren einen mittleren Blutdruck von 163,7/85,4 mmHg (114), so liegen die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte bei unseren Patienten unter fahrradergometrischer Belastung mit 80 Watt während Pindololbehandlung noch geringfügig über diesem Grenzwert, während der Treppenbelastung jedoch wurde der Blutdruck zu allen Tageszeiten weitgehend in den Normbereich gesenkt. Berücksichtigt man, daß mit längerer Therapiedauer der blutdrucksenkende Effekt noch weiter zunimmt, so ist auch unter Ergometerbelastung mit einer Normalisierung der Blutdruckwerte zu rechnen.

Wie unsere Ergebnisse ferner zeigen, dürfte eine submaximale fahrradergometrische Belastung mit 80 Watt, die auch von älteren Patienten noch gut toleriert wird, durchaus zur Therapiekontrolle geeignet sein, da sie Rückschlüsse auf das Blutdruckverhalten unter alltäglicher Belastung zuläßt:

Wenn die Druckwerte unter antihypertensiver Therapie während der Ergometerbelastung noch im Normbereich liegen, so darf auch bei üblicher Alltagsbelastung wie z.B. beim Treppensteigen über zwei Stockwerke ein befriedigender Therapieeffekt erwartet werden. Durch wiederholte fahrradergometrische Kontrollen müßte sich die notwendige Dosis bestimmen lassen, die das Auftreten kritischer Blutdruckspitzen unter körperlicher Belastung kupiert. Da hierbei in erster Linie der systolische Blutdruck von Interesse ist, kann bei in-

direkter Blutdruckmessung auf die diastolischen Werte verzichtet werden; häufig wiederholte indirekte systolische Blutdruckmessungen sind dabei hinreichend genau (41).

5.2. Reserpin-Mefrusid-Kombination

5.2.1. Wirkungsdifferenzierung

Während der Behandlung mit dem Kombinationspräparat sahen wir unabhängig von der Tageszeit eine differenzierte Beeinflussung von Ruhe- und Belastungsblutdruck etwa gleichen Ausmaßes wie unter Pindolol. Beispielsweise wurde der Blutdruck zum abendlichen Untersuchungszeitpunkt im Liegen um durchschnittlich 23,6/17,8 mmHg (systolisch/diastolisch), beim Treppensteigen dagegen um 41,3/24,1 mmHg vermindert. Anders als unter dem Einfluß von Pindolol konnte jedoch auch der Ruheblutdruck zu allen Tageszeiten signifikant gesenkt werden.

Der von uns beobachtete wirkungsdifferenzierende Effekt ist am ehesten auf den Reserpinanteil im Kombinationspräparat zurückzuführen. So verzeichneten KRÖNIG u. Mitarb. (98), die das Wirkprofil mehrerer antihypertensiv wirksamer Substanzen untersuchten, nach 10tägiger Behandlung von 6 Hypertoniepatienten mit täglich 3x 0,5 mg Reserpin eine bevorzugte Senkung des Blutdruckes beim Treppensteigen um durchschnitt-

lich 35/25 mmHg gegenüber einer Druckminderung von 20/15 mm Hg im Liegen. Die besondere Wirkung des Reserpins auf den Belastungsblutdruck dürfte mit seinem Angreifen am zentralen und peripheren Sympathikus (118) zusammenhängen, wobei die Hemmung der sympathischen Nervenaktivität auf einer Verarmung der zentralen und peripheren Synapsen an biogenen Aminen beruht. Vermutlich ist im Falle niedriger, "basaler" Sympathikusaktivität, z.B. in körperlicher Ruhe, der Hemmeffekt, also auch die Wirkung auf den Blutdruck, gering. Erst bei körperlicher Belastung, die mit einer verstärkten Aktivierung des Sympathikus einher geht, tritt die Reserpinwirkung deutlicher in Erscheinung.

Von Mefrusid hingegen als Diuretikum ist kein wirkungsdifferenzierender Effekt zu erwarten. BEVEGARD u. Mitarb. (25) ermittelten bei 13 Patienten mit essentieller Hypertonie, die vier Wochen lang mit 25 mg Mefrusid oral täglich behandelt worden waren, durch intraarterielle Messungen unter Ergometerbelastung mit 600 kpm/min zumindest systolisch sogar eine geringere Blutdruckminderung (11/8 mmHg) als im Liegen (22/8 mmHg).

Unter dem Einfluß von Diuretika wird zwar auch der Blutdruckanstieg durch ergometrische Belastung günstig beeinflusst (53, 142, 158, 176), jedoch nur entsprechend dem Betrag der Ruheblutdrucksenkung. Daraus resultiert nur eine Parallelverschiebung des gesamten Blutdruckprofils nach

unten, wie sie KRÖNIG u. Mitarb. (97) unter Therapie mit Thiabutazid und Spironolacton gesehen haben, wobei der Blutdruck sowohl im Liegen als auch unter Belastung durch Gehen und Treppensteigen um den gleichen Betrag verringert worden war.

Während sich die Wirkprofile von Pindolol und Reserpin-Mefrusid bezüglich des unterschiedlichen Effektes auf Ruhe- und Belastungsblutdruck ähneln, ergibt sich bei orthostatischer Belastung ein anderes Bild. Die Blutdrucksenkung im Stehen erreicht unter Therapie mit dem Kombinationspräparat ein erhebliches Ausmaß. Dieses Blutdruckverhalten dürfte am ehesten durch Reserpin über eine Hemmung synaptischer Kreislaufreflexe im Venenbereich verursacht sein (131), wobei bekannt ist, daß Diuretika diese Orthostasereaktion noch verstärken können (28).

5.2.2. Wirkungsverlauf

Unter der Kombinationstherapie mit Reserpin und Mefrusid waren geringere tageszeitliche Schwankungen im Ausmaß des antihypertensiven Effektes zu verzeichnen als unter Pindolol. Die stärkste Blutdrucksenkung fand sich in der "normierten Periode" am Abend, etwa eine Stunde nach der letzten Medikation. Die Wirkcharakteristik der Einzelkomponenten macht dies verständlich.

Zum einen zeigt Reserpin, dessen Wirkungsdauer mindestens 24 Stunden beträgt (131), bei dem von uns gewählten Verabreichungsmodus eine gewisse Zunahme des antihypertensiven Effektes am Mittag und Abend (96). Zum anderen setzt die Wirkung von Mefrusid protrahiert ein und erreicht ihr Maximum nach etwa 6 Stunden (164), so daß auch hier nach doppelt vorausgegangener Medikation um 9.00 und 12.00 Uhr eine optimale Blutdrucksenkung am Abend zu erwarten ist. Da die letzte Medikamenteneinnahme um 17.00 Uhr erfolgte, reicht die Wirkung in die Nachtphase hinein. So fällt der Blutdruck während des Schlafes im Mittel (Schl.Mit.) von 159,3/95,1 mmHg auf 128,0/73,0 mmHg ab.

Besonders die lang anhaltende Wirkung des Reserpins, die vermutlich mit zunehmender Aktivierung des Sympathikus in der Aufwachphase noch deutlicher hervortritt, dürfte neben dem in seiner Wirksamkeit bereits abgeschwächten Mefrusid dazu beitragen, daß die Blutdrucksenkung in der "normierten Periode" am Morgen (8.00 - 9.00 Uhr) unter allen Verrichtungen statistisch signifikant ist, obwohl die letzte Medikation schon ca. 15 Stunden zurück lag.

Zum Untersuchungszeitpunkt am Mittag (13.00 - 14.00 Uhr) ist die Blutdrucksenkung trotz doppelt vorausgegangener Medikation um 9.00 und 12.00 Uhr teilweise nicht so ganz effektiv wie am Morgen und Abend. Vermutlich ist hier die Medikation

zu kurzfristig vorausgegangen; daneben wäre auch die Möglichkeit einer verzögerten Resorption der Substanzen durch das zuvor eingenommene Mittagessen in Betracht zu ziehen.

5.2.3. Wirkungsausmaß

Vergleichbare Arbeiten, die sich mit der Wirkung der Reserpin-Mefrusid-Kombination auf das Blutdruckprofil unter Alltagsbelastungen befassen, liegen unseres Wissens nicht vor.

Mit der Zweierkombination wurden im Rahmen einer Multicenter-Studie (47) 218 Patienten mit Hypertonien unterschiedlicher Genese behandelt. Die Behandlungsdauer lag zwischen 60 Tagen und 8 Monaten, die durchschnittliche Dosierung betrug 2 Tabletten täglich. Im Liegen kam es zu einer Druckminderung im Mittel von 29/13 mmHg und im Stehen um 28/14 mmHg. Während die Blutdrucksenkung im Liegen nicht wesentlich von unseren Ergebnissen abweicht, ergab sich bei unseren Patienten im Stehen ein stärkerer Druckabfall, der zu allen Tageszeiten den Wert im Liegen übertraf. Vergleicht man die Ergebnisse unter Therapie mit der Zweierkombination und Pindolol jeweils zum Zeitpunkt ihrer optimalen Wirkung miteinander, so findet sich - das Blutdruckverhalten im Stehen ausgenommen - unter beiden Behandlungen eine in etwa gleich gute Beeinflussung des Blutdruckprofils unter alltäglicher Belastung.

Unter Berücksichtigung der Blutdruckausgangswerte vor Therapie ergibt sich für Pindolol ("normierte Periode": 13.00 - 14.00 Uhr) eine Druckminderung im Liegen um 12,1 %/13,8 % und beim Treppensteigen um 20,9 %/18,6 % sowie unter Reserpin-Mefrusid-Behandlung ("normierte Periode": 18.00 - 19.00 Uhr) um 13,8 %/19,6 % im Liegen und 18,8 %/22,6 % (systolisch/diastolisch) während der Treppenbelastung.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Unter Anwendung der Mikrokatheter-Blutdrucktelemetrie, die es gestattet, den Blutdruck intraarteriell kontinuierlich am frei sich bewegenden Patienten zu messen, wurde der Einfluß des beta-Rezeptorenblockers Pindolol einerseits und einer fixen Kombination von Reserpin (0,1 mg pro Tablette) mit dem Diuretikum Mefrusid (12,5 mg pro Tablette) andererseits auf das Alltagsblutdruckprofil von Patienten mit essentieller arterieller Hypertonie im WHO-Stadium II untersucht.

An eine erste blutdrucktelemetrische Langzeitmessung zur Bestimmung der Blutdruckausgangswerte (nach mindestens 10 Tagen ohne antihypertensive Medikation) schloß sich eine zweite, etwa 36-stündige Kontrollmessung unter Therapie mit einerseits 3x 10 mg Pindolol oral/die (8 Patienten) bzw. andererseits 3x 1 Tablette der Reserpin-Mefrusid-Kombination/die (9 Patienten) unter jeweils gleichen Versuchsbedingungen an.

Zur statistischen Auswertung gelangten aus den kontinuierlichen Langzeitaufzeichnungen (Papiervorschub 0,5 mm/sec) zahlreiche standardisierte, über 1 Minute gemittelte Blutdruckwerte aus drei sog. "normierten Perioden" mit verschiedenen alltagsnahen Aktionsphasen. Zusätzlich wurden einige der nachts registrierten Blutdruckwerte sowie bei einem Teil der mit Pindolol behandelten Patienten auch jene Blutdruckwerte unter fahrradergometrischer Belastung im Anschluß an die "normierten Perioden" am Morgen und Abend zur Auswertung herangezogen.

Durch Pindolol erfolgte eine differenzierte Beeinflussung von Ruhe- und Belastungsblutdruck in dem Sinn, daß Belastungsblutdrucke bedeutend stärker gesenkt wurden als Ruheblutdrucke, wobei sich ein positiver linearer Zusammenhang zwischen der Stärke des Therapieeffektes und der Höhe des Blutdruckausgangswertes erkennen ließ. Tageszeitliche Schwankungen im Ausmaß des antihypertensiven Effektes traten bei dem von uns gewählten 3x täglichen Dosierungsmodus dergestalt auf, daß eine verminderte Beeinflussung des Ruheblutdruckes zum morgendlichen Untersuchungszeitpunkt, etwa 15 Stunden nach der letzten Medikation, nachweisbar war. Daraus und aus dem bekannten antihypertensiven Langzeiteffekt der beta-Rezeptorenblocker, auch bei einmaliger täglicher Dosierung, läßt sich vermuten, daß auf einen "basalen" blutdrucksenkenden Effekt durch zusätzliche Medikation zu Tageszeiten mit erwartungsgemäß niedrigem Pindolol-Plasmaspiegel (Halbwertszeit nur etwa 3 - 4 Stunden) eine darüber hinausgehende Blutdrucksenkung aufgepfropft werden kann.

Nachts wurde der ("normalisierte") Blutdruck nicht weiter gesenkt, was insofern als günstig anzusehen ist, da die meisten Hypertonie-Patienten im WHO-Stadium I und II im Schlaf - der circadianen Blutdruckrhythmik folgend - ohnehin normale Werte aufweisen.

Im einzelnen betrug die mittlere Blutdrucksenkung in der abendlichen "normierten Periode" im Liegen 14,7/10,0 mmHg (systolisch,

diastolisch), im Stehen 21,4/13,0 mmHg, während des Gehens zu ebener Erde 28,2/16,4 mmHg und unter alltäglicher Belastung durch Treppensteigen über zwei Stockwerke 35,3/12,6 mmHg, ausgehend von einem mittleren Blutdruckwert vor Therapie in der abendlichen "normierten Periode" in Ruhe (liegend) von 158,7/91,0 mmHg. Die Mittelwerte der niedrigsten Nachtblutdrucke betrugen vor Therapie 116,9/66,2 mmHg und unter Therapie 118,1/65,4 mmHg.

Im Vergleich zu der vereinzelt durchgeführten fahrradergometrischen Belastung entsprach der Blutdruckanstieg unter Treppenbelastung im Betrag etwa jenen Werten, die bei einer Belastungsstufe von 40 bis 80 Watt erreicht wurden (also ca. 1 Watt pro kg Körpergewicht).

Auch unter der Reserpin-Mefrusid-Kombination läßt sich eine bevorzugte Wirkung auf den Belastungsblutdruck erkennen, die wohl auf die Reserpin-Komponente zurückzuführen ist. Jedoch werden auch die Ruheblutdruckwerte zu allen Tageszeiten statistisch signifikant gesenkt. Tageszeitliche Schwankungen im antihypertensiven Effekt sind nur gering, wobei zu vermerken ist, daß die Blutdrucksenkung auch in der Nacht ganz erheblich ist, was bei Patienten mit intakter circadianer Blutdruckrhythmik möglicherweise die Gefahr einer cerebralen Minderdurchblutung in sich birgt. Auf eine spätabendliche Gabe des Medikamentes sollte deshalb möglichst verzichtet werden.

Im einzelnen ließen sich analog zu den unter Pindolol aufgeführten Zahlen folgende Blutdrucksenkungen aus der abendlichen "normierten Periode" ermitteln: Im Liegen 23,6/17,8 mmHg, im Stehen 42,0/27,3 mmHg, im Gehen zu ebener Erde 35,6/24,9 mmHg und unter alltäglicher Belastung durch Treppensteigen 41,3/24,1 mmHg, wobei der Ausgangswert bei diesem Kollektiv 170,3/95,7 mmHg betrug.

Für die nächtlichen Blutdruckwerte ergab sich vor Therapie im Mittel 141,7/83,8 mmHg, unter Therapie trat ein Abfall auf 113,0/65,7 mmHg ein.

7. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 ABLAD, B., E. CARLSSON und L. EK: Pharmakologie der β -Blocker unter besonderer Berücksichtigung von Metoprolol. In: Dietz, R., D. Ganten, K.G. Hofbauer und J.B. Lüth (Hrsg.): Essen-tieller Hochdruck und seine Behandlung. Deutsch-Skandinavi-sches Symposium, Kopenhagen, November 1976.
Schattauer, Stuttgart - New York 1977; p. 120.
- 2 ADDIS, T.: Blood pressure and pulse rate levels. First paper: The levels under basal and daytime conditions.
Arch. intern. Med. 29, 539 (1922).
- 3 ADOLFSSON, L., N.-H. ARESKOG, C. FURBERG, A. GRANATH, and S. ZETTERQUIST: Synergistic effects of a new beta-adrenergic blocker (pindolol) and isosorbidedinitrate during exercise in patients with coronary insufficiency.
Europ. J. clin. Pharmacol. 5, 37 (1972).
- 4 AHLQUIST, R.P.: A study of adrenotropic receptors.
Amer. J. Physiol. 153, 586 (1948).
- 5 AMERY, A., S. JULIUS, L.S. WHITLOCK, and J. CONWAY: Influence of hypertension on the hemodynamic response to exercise.
Circulation 36, 231 (1967).
- 6 AMERY, A., J.-F. DE PLAEN, P. LIJNEN, J. McAINSH, and T. REY-BROUCK: Relationship between blood level of atenolol and pharmacologic effect.
Clin. Pharmacol. Ther. 21, 691 (1977).
- 7 ANAVEKAR, S.N., W.J. LOUIS, T.O. MORGAN, A.E. DOYLE, and C.I. JOHNSTON: The relationship of plasma levels of pindolol in hypertensive patients to effects on blood pressure, plasma-renin and plasma noradrenaline levels.
Clin. exp. Pharmacol. Physiol. 2, 203 (1975).
- 8 ANLAUF, M. und K.D. BOCK: Hämodynamische Wirkungen der β -Rezep-torenblocker bei arterieller Hypertonie.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 80, 189 (1974).
- 9 ANSCHÜTZ, F.: Über die Zuverlässigkeit der auskultatorisch er-mittelten Blutdruckwerte unter körperlicher Belastung.
Fortschr. Med. 88, 1391 (1970).
- 10 ARNOLD, O.H.: Therapie der arteriellen Hypertonie: Erfolge - Möglichkeiten - Methoden.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1970.

- 11 ARNOLD, O.H. und N. OERTEL: Weitere Untersuchungen zur Therapie der arteriellen Hypertonie mit der Rauwolfia.
Z. Kreisl.-Forsch. 44, 310 (1955).
- 12 AULD, W.H.R., and W.R. MURDOCH: Clinical trial of mefruside, a new diuretic.
Brit. med. J. 4, 786 (1971).
- 13 BACHMANN, G.W.: Beta-Sympathicolyse als therapeutisches Prinzip. Kurzmonographien Sandoz 7.
Sandoz AG, Nürnberg 1972; p. 14.
- 14 BACHMANN, K., H. REITMEIER und N. GRAF: Untersuchungen zur Normalverteilung des menschlichen Blutdrucks.
Dtsch. med. Wschr. 95, 307 (1970).
- 15 BACHMANN, K. und J. THEBIS: Die drahtlose Übertragung kontinuierlicher direkter Blutdruckmessungen.
Z. Kreisl.-Forsch. 56, 188 (1967).
- 16 BACHMANN, K., J. THEBIS, H.P. HEYNEN und N. GRAF: Die drahtlose Blutdruckregistrierung unter physiologischen Belastungen.
Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. 33, 185 (1967).
- 17 BACHMANN, K., R. ZERZAWY, P.-J. RIESS und K.A. ZÖLCH: Blutdrucktelemetrie - kontinuierliche, direkte Blutdruckmessungen im Alltag und beim Sport.
Dtsch. med. Wschr. 95, 741 (1970).
- 18 BACHOUR, G., F. BENDER, F. WESSELS und H. LOSSE: Blutdrucktelemetrie bei Gesunden und Patienten mit Tachykardie sowie Hypertonie unter Prindolol.
Med. Klin. 71, 580 (1976).
- 19 BARATH, E.: Arterial hypertension and physical work.
Arch. intern. Med. 42, 296 (1928).
- 20 BARRETT, A.M., and J. CARTER: Comparative chronotropic activity of β -adrenoceptive antagonists.
Brit. J. Pharmacol. 40, 373 (1970).
- 21 BARRETT, A.M., and J.D. FITZGERALD: What is a beta-blocker?
Amer. Heart J. 76, 712 (1968).
- 22 BENGTSOON, C., J. JOHNSON, and N.C.J. REGARDH: Plasma levels and effect of metoprolol on blood pressure and heart rate in hypertensive patients after an acute dose and between two doses during long-term treatment.
Clin. Pharmacol. Ther. 17, 400 (1975).

- 23 BERGSTRÖM, J., E. HULTMAN, and S.B. SOLHEIM: The effect of mefruside on plasma and muscle electrolytes and blood pressure in normal subjects and in patients with essential hypertension.
Acta med. scand. 194, 427 (1973).
- 24 BEVAN, A.T., A.J. HONOUR, and F.G. STOTT: Direct arterial pressure recording in unrestricted men.
Clin. Sci. 36, 329 (1969).
- 25 BEVEGARD, S., J. CASTENFORS, and M. DANIELSON: Haemodynamic effects of four months' mefruside therapy in hypertensive patients.
Acta med. scand. 201, 93 (1977).
- 26 BJERLE, P., K.-A. JACOBSSON, and G. AGERT: Adrenergic β -receptor blockade in essential hypertension: A comparison between pindolol (Visken^R) and propranolol (Inderal^R).
Curr. ther. Res. 18, 387 (1975).
- 27 BOCK, K.D.: Fehler und Gefahren bei der Hochdruckbehandlung.
Dtsch. med. Wschr. 88, 836 (1963).
- 28 BOCK, K.D.: Hochdruck. Ein Leitfaden für die Praxis.
Thieme, Stuttgart 1975; p. 137.
- 29 BOCK, K.D. und P. COTTIER (Hrsg.): Essentielle Hypertonie. Ein internationales Symposium, Bern 1960.
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1960.
- 30 BOCK, K.D. und W. KREUZENBECK: Über die Tagesschwankungen des arteriellen Blutdrucks.
In: Heilmeyer, L. und H.J. Holtmeier (Hrsg.): Hochdruckforschung; Thieme, Stuttgart 1965; p. 72.
- 31 BROOKS, H., and J.H. CARROLL: A clinical study of the effects of sleep and rest on blood pressure.
Arch. intern. Med. 10, 96 (1912).
- 32 BURNS, J.H., and M.J. RAND: Noradrenaline in artery walls and its dispersal by reserpine.
Brit. med. J. 1958/I, 903.
- 33 BYCK, R.: Drugs and the treatment of psychiatric disorders.
In: Goodman, L.S., and A. Gilman (Hrsg.): The pharmacological basis of therapeutics. 5th Edition.
Macmillan Publishing Co., Inc., New York 1975; p. 168.

- 34 COHEN, S.I., M.W. YOUNG, S.H. LAU, J.I. HAFT, and A.N. DAMATO: Effects of reserpine therapy on cardiac output and atrio-ventricular conduction during rest and controlled heart rates in patients with essential hypertension. *Circulation* 37, 738 (1968).
- 35 COLLINS, I.S., and I.W. KING: Pindolol (Visken, LB 46), a new treatment for hypertension: report of a multicentric open study. *Curr. ther. Res.* 14, 185 (1972).
- 36 CONRAD, H.: Die Arbeitskapazität der Hypertoniker vor und nach antihypertensiver Therapie. *Helv. med. Acta* 32, 210 (1965).
- 37 DAHL, L.K.: Der mögliche Einfluß der Salzzufuhr auf die Entwicklung der essentiellen Hypertonie. In: Bock, K.D. und P. Cottier (Hrsg.): Essentielle Hypertonie. Springer, Berlin 1960; p. 61.
- 38 DAVIDSON, M.B., M. MAGER, P. KILIAN, and N. FREINKEL: The effect of chronic reserpine administration on vanilmandelic-acid excretion, blood pressure and pulse rate in normal man. *Amer. J. med. Sci.* 259, 405 (1970).
- 39 DIEHL, H.S., and H.D. LEES: The variability of blood pressure. II. A study of systolic pressure at five minute intervals. *Arch. intern. Med.* 44, 228 (1929).
- 40 DOYLE, A.E.: Use of β -adrenoreceptor blocking drugs in hypertension. *Drugs* 8, 422 (1974).
- 41 DUFEY, K. und B. KRÖNIG: Kritischer Belastungsdruck bei Hochdruckkranken; Ergebnisse direkter Blutdruckmessung unter alltäglichen und fahrradergometrischen Belastungen, Schlußfolgerungen für die Praxis. *Fortschr. Med.* 92, 1339 (1974).
- 42 DUFEY, K., B. KRÖNIG, G. FRIES, R. GUNKEL, U. WALTER und H.P. WOLFF: Beeinflussung des Blutdruckprofils Hochdruckkranker durch Prindolol. *Dtsch. med. Wschr.* 100, 1726 (1975).
- 43 DUHM, B., W. MAUL, H. MEDENWALD, K. PATZSCHKE und L.A. WEGNER: Untersuchungen mit ^{14}C -markiertem N-(4'-Chlor-3'sulfamoyl-benzolsulfonyl)-N-methyl-2-aminomethyl-2-methyl-tetrahydrofuran. *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)* 17, 672 (1967).

- 44 DUNER, H.: The effect of LB 46 on the blood pressure in essential hypertension.
Indian Heart J. 24, Suppl. 1, (1972), p. 236.
- 45 EIFF, A.W.von, U. FROTSCHER und K. HOPP: Die Bedeutung des Untersuchers und der Technik des Blindversuchs im kurz-dauernden pharmakologischen Experiment am Menschen.
Klin. Wschr. 49, 1133 (1971).
- 46 ESLER, M., A. ZWEIFLER, O. RANDALL, and V. DeQUATTRO: Pathophysiology and pharmacokinetic determinants of the antihypertensive response to propranolol.
Clin. Pharmacol. Ther. 22, 299 (1977).
- 47 EXPOSÉ Antihypertonikum TV 1662 (Dalm^R); unveröffentlichter Bericht.
Troponwerke, Köln 1972.
- 48 FELTHAM, P.M., O.F. WATSON, J.S. PEEL, D.J. DUNLOP, and A.S. TURNER: Pindolol in hypertension: a double-blind trial.
N. Z. med. J. 76, 167 (1972).
- 49 FINK, H.: Die blutdrucksenkende Wirkung von Baycaron^R.
Int. J. clin. Pharmacol. 3, 205 (1969).
- 50 FINNERTY, F.A., M. DAVIDOV, and N. KAKAVIATOS: Relation of sodium balance of arterial pressure during drug - induced saluresis.
Circulation 37, 175 (1968)
- 51 FLECKENSTEIN, A.: Pharmakologische Entlastung des Myokardstoffwechsel bei Korönarsklerose.
Therapiewoche 20, 321 (1970).
- 52 FRANZ, J.-W.: Vergleichende Messungen des Blutdrucks bei ergometrischer Leistung an Normotonikern, Grenzwert-hypertonikern und Hypertonikern.
Therapiewoche 27, 7807 (1977).
- 53 FRANZ, J.-W.: Unterschiedliche antihypertensive Wirksamkeit von β -Rezeptoren-Blockern und Diuretika auf überhöhte Belastungs-Blutdrucke bei Hochdruckkranken. In: Aktuelle Hypertonie. 3. Wissenschaftliche Tagung der Deutschen Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdrucks, Würzburg.
Therapiewoche 29, 7744 (1979).

- 54 FREIS, E.D.: A double blind control study of antihypertensive agents. I. Comparative effectiveness of reserpine, reserpine and hydralazine, and three ganglionic blocking agents, chlorisondamine, mecamlamine, and pentolinium tartrate.
Arch. intern. Med. 106, 81 (1960).
- 55 FREIS, E.D.: Double blind control study of antihypertensive agents. II. Further report on the comparative effectiveness of reserpine, reserpine and hydralazine, and three ganglionic blocking agents, chlorisondamine, mecamlamine and pentolinium tartrate.
Arch. intern. Med. 110, 222 (1962).
- 56 FRICK, M.H., J. HEIKKILÄ, and K. LUOMANMÄKI: Haemodynamics of the new beta-adrenergic antagonist LB 46 in man.
Pharmacol. Clin. 2, 134 (1970).
- 57 FRIEDEMANN, M.: Behandlung von Rhythmusstörungen nach akutem Herzinfarkt mit einem β -Rezeptoren-Blocker (Visken).
Schweiz. med. Wschr. 105, 957 (1975).
- 58 FRIESEWINKEL, H.: Begrüßung und Einleitung in: Weber, E., U. Gundert-Remy und A. Schrey (Hrsg.): Patienten Compliance, Workshop am 14. Mai 1977 über Verbesserung der Arzt-Patient-Beziehung in Frankfurt a.M.;
Witzstrock, Baden-Baden - Köln - New York 1977; p. 13.
- 59 GARVEY, H.L., and N. RAM: Comparative antihypertensive effects and tissue distribution of beta adrenergic blocking drugs
J. Pharmacol. exp. Ther. 194, 220 (1975).
- 60 GEYER, O. und M. CHROSTEK: Blutdruckverhalten bei Ergometrie.
Therapiewoche 30, 803 (1980).
- 61 GILLMANN, H., U. BERNAUER und H. PANKOW: Über die Fehlerbreite indirekter Blutdruckbestimmungen.
Lebensversicherungsmedizin 20, 111 (1968).
- 62 GIUDICELLI, J.-F., H. SCHMITT, and J.R. BOISSIER: Studies on dl-4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-indole (LB 46), a new potent beta adrenergic blocking drug.
J. Pharmacol. exp. Ther. 168, 116 (1969).
- 63 GROSS, F. (Hrsg.): Antihypertensive therapy. Principles and practice. An international symposium.
Springer, Berlin - Heidelberg - New York 1966.

- 64 GÜNTNER, W. und P.L. KAMBUROFF: Untersuchungen über die Beeinflussung der ventilatorischen Funktion bei Patienten mit obstruktiven Lungenerkrankungen durch das neue Beta-Sympathikolytikum Visken^R (LB 46).
Therapiewoche 21, 4060 (1971).
- 65 GUGLER, R., W. HEROLD, and H.J. DENGLER: Pharmacokinetics of pindolol in man.
Europ. J. clin. Pharmacol. 7, 17 (1974).
- 66 GUGLER, R., W. HÖBEL, G. BODEM, and H.J. DENGLER: The effect of pindolol on exercise - induced cardiac acceleration in relation to plasma levels in man.
Clin. Pharmacol. Ther. 17, 127 (1975).
- 67 GUNDERT-REMY, U.: Compliance stationärer und ambulanter Patienten. Ergebnisse eigener Studien.
Kassenarzt 18, 1978 (1978).
- 68 GYNTEMBERG, F., I. PERSSON, L. FRISCHE, and J. ULRICH: The effect of pindolol, a beta-receptor blocking agent, in heart rate and blood-pressure during submaximal and maximal exercise.
Europ. J. clin. Pharmacol. 4, 228 (1972).
- 69 HABERMANN, E. und H. LÖFFLER: Spezielle Pharmakologie - als Basis der Arzneitherapie.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1975; p. 177.
- 70 HANSSON, L., A.J. ZWEIFLER, S. JULIUS, and C.N. ELLIS: Propranolol therapy in essential hypertension. Observations on predictability of therapeutic response.
Intern. J. clin. Pharmacol. 10, 79 (1974).
- 71 HARMS, H.H.: Isoproterenol antagonism of cardioselective beta adrenergic receptor blocking agents: a comparative study of human and guinea-pig cardiac and bronchial beta adrenergic receptors.
J. Pharmacol. exp. Ther. 199, 329 (1976).
- 72 HEIDBREDER, E., A. ZIEGLER, A. RÜCKEL und A. HEIDLAND: Anti-hypertensivwirkung unter psychischem Stress. In: Aktuelle Hypertonie; 3. Wissenschaftliche Tagung der Deutschen Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdrucks, Würzburg.
Therapiewoche 29, 7731 (1979).
- 73 HEIDENREICH, O.: Wirkungsmodus der Antihypertonika.
Med. Klin. 65, 2185 (1970).

- 74 HEINTZ, R. und H. LOSSE: Arterielle Hypertonie. Pathogenese - Klinik - Therapie.
Thieme, Stuttgart 1969.
- 75 HESSE, L.: Die Wirkung von N-(4'-Chlor-3'-sulfamoyl-benzolsulfonyl)-N-methyl-2-aminomethyl-2-methyl-tetrahydrofuran auf Elektrolytausscheidung, glomeruläre Filtrationsrate und Nierendurchblutung.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 17, 691 (1967).
- 76 HILL, R.C., and P. TURNER: Preliminary investigations of a new beta-adrenoceptive receptor blocking drug, LB 46, in man.
Brit. J. Pharmacol. 36, 368 (1969).
- 77 HITZENBERGER, G.: Die klinische Pharmakologie der Hypertension.
Wien. Klin. Wschr. 83, 649 (1971).
- 78 HOLLANDER, W., A.V. CHOBANIAN, and R.W. WILKINS: The role of diuretics in the management of hypertension.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 88, 975 (1960).
- 79 HOLLMANN, W., H. VENRATH, H. VALENTIN und B. SPELLERBERG: Über den arteriellen Blutdruck beim Menschen während dosierter körperlicher Arbeit.
Z. Kreisl.-Forsch. 48, 162 (1959).
- 80 HOLMGREN, A.: Circulatory changes during muscular work in man. With special reference to arterial and central venous pressures in the systemic circulation.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 8, Suppl. 24 (1956) p. 1.
- 81 HOLZBAUER, M. und M. VOGT: Depression by reserpine of the nor-adrenaline concentration in the hypothalamus of the cat.
J. Neurochem. 1, 8 (1956).
- 82 HORSTMANN, H., H. WOLLWEBER und K. MENG: Chemische Struktur und diuretische Wirkung in der Reihe der 4-Chlor-3-sulfonamido-benzolsulfonamide.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 17, 653 (1967).
- 83 JAHNECKE, J.: Risikofaktor Hypertonie; Hochdruckfibel für die ärztliche Praxis.
Studienreihe Boehringer Mannheim 1974.
- 84 JESCHKE, D., K. CAESAR, G. HENSEL, J. SCHUBERT und W. KAUFMANN: Zentrale hämodynamische Parameter unter dem Einfluß des β -Sympathikolytikums Prindolol.
Herz-Kreisl. 6, 263 (1974).

- 85 JOHNSON, O.D., H. RUCHELMAN, and R.V. FORD: Diuretics and hypertension. Effect of sodium balance.
New Engl. J. Med. 267, 336 (1962).
- 86 JOHNSON, G., and C.-G. REGARDH: Clinical pharmacokinetics of β -adrenoceptor blockers.
Drugs 11, Suppl. 1 (1976), p. 111.
- 87 KARIV, I. und J.J. KELLERMANN: Effects of exercise on blood pressure.
Malattie Cardiovascolari 10, 1 (1969).
- 88 KARLEFORS, T., R. NILSEN, and H. WESTLING: On the accuracy of indirect auscultatory blood pressure measurements during exercise.
Acta. med. scand. 180, Suppl. 449 (1966), p. 81.
- 89 KERSTING, F.: Neue Gesichtspunkte in der Therapie mit Beta-Rezeptorenblockern.
Therapiewoche 29, 5119 (1979).
- 90 KLAUS, D., B. BRAUN, F. KLUMPP und J. ZEHNER: Die Anwendung von β -Rezeptorenblockern in der Behandlung der chronischen arteriellen Hypertonie.
Nieren- u. Hochdr. Krh. 4, 207 (1975).
- 91 KÖHLER, M.: Pharmakologische Wirkung einer beta-rezeptoren-blockierenden Substanz (LB 46) auf die Hämodynamik.
Z. Kreisl.-Forsch. 59, 708 (1970).
- 92 KÖNIG, K., H. REINDELL, H. STEIM und K. MUSSHOFF: Beitrag zur Hämodynamik hypertoner Regulationsstörungen.
Z. Kreisl.-Forsch. 48, 923 (1959).
- 93 KOHN, R.R.: Human aging and disease.
J. chron. Dis. 16, 5 (1963).
- 94 KRECKE, H.-J.: Probleme der essentiellen Hypertonie.
Therapiewoche 21, 3655 (1971).
- 95 KRÖNIG, B.: Basiswerte und Alltagsblutdruck bei Hochdruckkranken.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 80, 154 (1974).
- 96 KRÖNIG, B.: Blutdruckvariabilität bei Hochdruckkranken. Ergebnisse telemetrischer Langzeitmessungen.
Hüthig, Heidelberg 1976.

- 97 KRÖNIG, B., K. DUFEY, P. NETTER, U. WITZEL und J. JAHNECKE:
Blutdruckverhalten bei Alltagsbelastungen Hochdruckkran-
ker unter saluretischer Therapie. Ergebnisse blutdruck-
telemetrischer Langzeitmessungen.
Therapiewoche 25, 3054 (1975).
- 98 KRÖNIG, B., K. DUFEY, P. REINHARDT, U. WITZEL, M. GRAULICH und
J. JAHNECKE: Telemetrische Langzeitmessung zur pharmako-
logischen Beeinflußbarkeit des Belastungsblutdruckes
Hochdruckkranke. In: Distler, A. und H.P. Wolff: Hyper-
tension, Current Problems/Aktuelle Probleme, Symposium
Mainz 1973;
Thieme, Stuttgart 1974; p. 251.
- 99 KRÖNIG, B., C. MERZIGLOD, H. ZSCHIEDRICH, J. EMICH und P.
KRAMER: Alltagsblutdruck und Nierenfunktion unter einer
fixen Oxprenolol-Chlortalidon-Hydralazin-Kombinations-
therapie.
Therapiewoche 29, 5376 (1979).
- 100 KRÖNIG, B., D. PARADE, W. SCHWARZ, U. WITZEL, R. KLEMEIT, J.
JAHNECKE und H.P. WOLFF: Blutdrucktelemetrie beim Men-
schen mit der Mikrokathetermethode.
Klin. Wschr. 50, 898 (1972).
- 101 KRONEBERG, G. und K. MENG: Pharmakologie und Metabolismus
einer neuen diuretischen Substanz. In: Heilmeyer, L.,
H.J. Holtmeier, E.S. Mazzei und F. Marongiu (Hrsg.):
Diureseforschung. Fortschritte auf dem Gebiete der inne-
ren Medizin.
Thieme, Stuttgart 1967; p. 24.
- 102 KRONEBERG, G. und H.J. SCHÜMANN: Die Wirkung des Reserpins auf
den Hormongehalt des Nebennierenmarks.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp.Path.Pharmak. 231, 349 (1972).
- 103 KÜHNS, K. und Chr. JANOSHA: Über die Blutdruckwirkung eines
neuen Diureticums. In: Heilmeyer, L., H.J. Holtmeier,
E.S. Mazzei und F. Marongiu (Hrsg.): Diureseforschung.
Fortschritte auf dem Gebiete der inneren Medizin.
Thieme, Stuttgart 1967; p. 170.
- 104 KUSCHINSKY, G. und H. LÜLLMANN: Kurzes Lehrbuch der Pharmakolo-
gie.
Thieme, Stuttgart 1972.
- 105 LAMPE, K.: Ödem- und Hypertoniebehandlung mit Mefrusid (Bayca-
ron^R) unter besonderer Berücksichtigung des Elektrolyt-
haushaltes und des Zuckerstoffwechsels.
Herz/Kreisl. 2, 18 (1970).

- 106 LANDS, A.M., A. ARNOLD, J.P. Mc.AULIFF, F.P. LUDUENA, and T.G. BROWN: Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines.
Nature 214, 597 (1967).
- 107 LANG, E., W. HAAS und J. HECK: Zur klinischen Pharmakologie der Beta-Sympathikolyse.
Med. Klin. 65, 2206 (1970).
- 108 LANG, E. und W. HOLTMANN: Veränderungen der Hämodynamik unter dem Einfluß der β -Sympathikolyse bei zwei verschiedenen Substanzen unterschiedlichen pharmakodynamischen Prinzips.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 24, 1330 (1974).
- 109 LEONETTI, G., G. MAYER, A. MORGANTI, L. TERZOLI, A. ZANCHETTI, P.L. MORSELLI, E. DI SALLE, and C.A. CHIDSEY: Blood pressure decrease and responsiveness to renin-releasing stimuli under increasing doses of propranolol in patients with essential hypertension.
Clin. Sci. and Molec. Med. 48, 77 (1975).
- 110 LIEBAU, H. und W. JAROSCH v. SCHWEDER: Blutdrucksenkende Wirkung von Pindolol.
Therapiewoche 25, 3074 (1975).
- 111 LIEBAU, H. und W. JAROSCH v. SCHWEDER: Untersuchungen zum anti-hypertensiven Effekt von β -Blockern.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 80, 268 (1974).
- 112 LOOS, M.: Kombinationstherapie der essentiellen Hypertonie.
Therapiewoche 21, 3698 (1971).
- 113 LUBAWSKI, I., and J. WALE: Studies with LB 46, a new β -receptor blocking drug.
Europ. J. Pharmacol. 6, 345 (1969).
- 114 LUND-JOHANSEN, P.: Hemodynamics in early essential hypertension.
Acta med. scand. 183, Suppl. 482 (1967); p. 55.
- 115 LYDTIN, H.: β -Rezeptorenblocker.
Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. 30, 96 (1970).
- 116 MAIDORN, K.: Der arterielle Druck bei ergometrischer Leistung.
In: Mellerowicz, H.: Ergometrie; Grundriß der medizinischen Leistungsmessung;
Urban + Schwarzenberg, München-Berlin-Wien 1975; p. 136.

- 117 MAIDORN, K. und H. MELLEROWICZ: Der arterielle Druck bei ergometrischen Leistungen. Vergleichende auskultatorische und registrierende Messungen an untrainierten Studenten, hochtrainierten Dauersportlern und Jugendlichen mit hypertoner Regulation.
Z. Kreisl.-Forsch. 52, 53 (1963).
- 118 MARKWARDT, F.: Allgemeine und spezielle Pharmakologie.
Fischer, Stuttgart 1974; p. 160.
- 119 MEESMANN, W., H.-J. STÖVEKEN und C.-P. BILLING: Die Bestimmung des Basisblutdrucks in der Praxis durch die Ermittlung des sogenannten Entspannungswertes.
Dtsch. med. Wschr. 95, 734 (1970).
- 120 MENEELY, G.R.: The experimental epidemiology of sodium chloride toxicity in the rat. In: Stamler, J., R. Stamler, and Th. N. Pullman (Hrsg.): The epidemiology of hypertension.
Grune and Stratton, New York 1967; p. 240.
- 121 MENG, K. und G. KRONEBERG: Pharmakologie von N-(4'-Chlor-3'-sulfamoyl-benzolsulfonyl)-N-methyl-2-aminomethyl-2-methyl-tetrahydrofuran, einer neuen diuretisch wirkenden Verbindung.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 17, 659 (1967).
- 122 MENG, K. und D. LOEW: Diuretika - Chemie, Pharmakologie, Therapie
Thieme, Stuttgart 1974.
- 123 MERTZ, D.P.: Zum Mechanismus einer akuten antihypertensiven Wirkung durch pharmakologischen Natriumentzug.
Klin. Wschr. 48, 187 (1970).
- 124 MICHEL, D.: Behandlung des Hochdrucks mit Beta-Sympathikolytika.
Fortschr. Med. 94, 1826 (1976).
- 125 MOORE, G.E., and S.R. O'DONNELL: A potent β -adrenoreceptor blocking drug: 4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy) indole.
J. Pharm. Pharmacol. 22, 180 (1970).
- 126 MORGAN, T.O., W.J. LOUIS, J.K. DAWBORN, and A.E. DOYLE: The use of prindolol (Visken) in the treatment of hypertension.
Med. J. Aust. 2, 309 (1972).
- 127 MORGAN, T.O., J. SABTO, S.N. ANAVEKAR, W.J. LOUIS, and A.E. DOYLE: A comparison of beta adrenergic blocking drugs in the treatment of hypertension.
Postgrad. Med. J. 50, 253 (1974).

- 128 MUELLER, J.M., E. SCHLITTLER und H.J. BEIN: Reserpin, der sedative Wirkstoff aus *Rauwolfia serpentina* Benth..
Experienta (Basel) 8, 338 (1952).
- 129 NAYLER, W.G., J. STONE, V. CARSON, I. McINNES, V. MACK, and T.E. LOWE: The effect of beta adrenergic antagonists on cardiac contractions, myofibrillar ATPase activity, high-energy phosphate stores and lipid-facilitated transport of calcium ions.
J. Pharmacol. exp. Ther. 165, 225 (1969).
- 130 NEFF, K. und K.O. STUMPE: Behandlung der arteriellen Hypertonie mit einem Betarezeptorenblocker in Kombination mit einem Saluretikum.
Therapiewoche 24, 429 (1974).
- 131 NICKERSON, M., and B. COLLIER: Drugs inhibiting adrenergic nerves and struktures innervated by them.
In: Goodman, L.S., and A. Gilman (Hrsg.): The pharmacological basis of therapeutics. 5th Edition.
Macmillan, New York 1975; p. 558.
- 132 NYBERG, G.: Effect of β -adrenoreceptor blockers on heart rate and blood pressure in dynamic and isometric exercise. (Diskussionsbemerkung).
Drugs 11, Suppl. 1 (1976); p. 185.
- 133 OHNHAUS, E.E., E. NÜESCH, J. MEIER, and F. KALBERER: Pharmacokinetics of unlabelled and ^{14}C -labelled pindolol in uraemia.
Europ. J. clin. Pharmacol. 7, 25 (1974).
- 134 OLSSON, S.B., and E. VARNAUSKAS: Duration of beta-receptor blockade after oral administration of LB-46.
Europ. J. clin. Pharmacol. 5, 214 (1973).
- 135 ORME, M., P. COLLSTE, K. HAGLUND, M. FRISK-HOLMBERG, and M. RAWLINS: Plasma levels and effects of alprenolol in hypertensive patients. Abstract from 6th International Congress of pharmacology, Helsinki (1975).
- 136 OSTER, P., D. MATTHES und K.-D. HÜLLEMANN: Wirkung von Prindolol auf den intraarteriell gemessenen Blutdruck und die Plasma-Renin-Aktivität bei essentieller Hypertonie.
Med. Welt 27, 2435 (1976).
- 137 PACHA, W.L.: A method for the fluorometric determination of 4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-indole, a β -blocking agent, in plasma and urine.
Experienta (Basel) 25, 802 (1969).

- 138 PERSSON, I., and J. ULRICH: Treatment of hypertension with a new beta-blocking agent, pindolol (Visken[®]).
Europ. J. clin. Pharmacol. 6, 217 (1973).
- 139 PETERSEN, P., H.J. BECKER, C.D. BECKER und M. KALTENBACH: Bestimmung des Wirkungseintritts und der Wirkungsdauer verschiedener β -Sympatholytika.
Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 80, 1093 (1974).
- 140 PHILIPP, Th. und A. DISTLER: Beziehungen zwischen Gefäßreagibilität und Elektrolytgehalt von isolierten Arterienstreifenpräparaten unter dem Einfluß von Furosemid.
Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 77, 146 (1971).
- 141 PICKERING, G.W.: High blood pressure. 2nd Edition.
Churchill, London 1968.
- 142 POZENEL, H.: Zur Hochdruckbehandlung mit Betarezeptorenblockern und Diuretika.
Therapiewoche 30, 1298 (1980).
- 143 PRICHARD, B.N.C.: Hypotensive action of pronethalol.
Brit. med. J. 1, 1227 (1964).
- 144 PRICHARD, B.N.C.: β -adrenerge Blockade bei Hypertension. Vergangenheit, Gegenwart und Zukunft. In: Rahn, K.H. und A. Schrey (Hrsg.): Betablocker. 1. Betadrenol-Symposium Frankfurt 1977.
Urban und Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore 1978;p.163
- 145 RAHN, K.H.: Beta-Blocker. In: Müller-Plettenberg. D.: Probleme der klinischen Pharmakologie. Bericht über die 91. Tagung der Nordwestdeutschen Gesellschaft für innere Medizin. Timmendorfer Strand, Juni 1978.
Therapiewoche 29, 3733 (1979).
- 146 RAHN, K.H., A. HAWLINA, F. KERSTING, and G. Planz: Studies on the antihypertensive action of the optical isomeres of propranolol in man.
Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp.Path.Pharmak. 286, 319 (1974)
- 147 REGARDH, C.-G., G. JOHNSON, L. JÖRDO, and L. SÖLVELL: Comparative bioavailability and effect studies on metoprolol administered as ordinary and slow-release tablets in single and multiple doses.
Acta pharmacol. toxicol. 36, Suppl. 5 (1975); p. 45.

- 148 REYBROUCK, T., A. AMERY, R. FAGARD, P. JOUSTEN, P. LIJNEN, and E. MEULEPAS: Beta-blockers: once or three times a day? Brit. med. J. 1, 1386 (1978).
- 149 RICHARDSON, D.W., A.J. HONOUR, G.W. FENTON, F.H. STOTT, and G.W. PICKERING: Variation in arterial pressure throughout the day and night. Clin. Sci. 26, 445 (1964).
- 150 ROSENKRANZ, K.A. und A. DREWS: Arbeitsblutdruck bei Hochdruck-kranken mit und ohne Behandlung. In: Heilmeyer, L. und H.J. Holtmeier (Hrsg.): Hochdruckforschung. Thieme, Stuttgart 1965; p. 67.
- 151 ROSENTHAL, J.: Untersuchungen zur antihypertensiven Wirksamkeit von Pindolol. Therapiewoche 26, 7146 (1976).
- 152 ROSENTHAL, J., H. KAISER, D. HAMMERSCHMIDT und D. WELZEL: Praxis der Hochdrucktherapie mit einem β -Rezeptorenblocker. Med. Welt 28, 1969 (1977).
- 153 SAAMELI, K.: Untersuchungen mit β -Rezeptorenblockern am isolierten Meerschweinchenvorhof. Helv. physiol. Acta 25, CR 219 (1967a).
- 154 SAAMELI, K.: Vergleichende Untersuchungen mit β -Rezeptorenblockern und Chinidin. Helv. physiol. Acta 25, CR 432 (1967b).
- 155 SACHS, L.: Angewandte Statistik. Springer, Berlin - Heidelberg - New Ycrk 1974; p. 330.
- 156 SANER, R.P.: Die Behandlung der Angina pectoris mit einem neuen β -Rezeptoren-Blocker, dem Präparat LB-46 (4-(2-Hydroxy-3-iso-propylaminopropoxy)-indol). Schweiz. med. Wschr. 100, 174 (1970).
- 157 SANNERSTEDT, R.: Hemodynamic response to exercise in patients with arterial hypertension. Acta. med. scand. 180, Suppl. 458 (1966); p. 1.
- 158 SANNERSTEDT, R., G. SCHRÖDER, and L. WERKÖ: Haemodynamic analysis of some principles applied in the treatment of arterial hypertension. In: Gross, F. (Hrsg.): Antihypertensive Therapie. Springer, Berlin 1966; p. 268.

- 159 SARRE, H.: Behandlung des Hochdruckes und seiner Komplikationen.
Wien. med. Wschr. 103, 777 (1953).
- 160 SCHAFFALITZKY de MUCKADELL, O.B., and F. GYNTELBERG: The anti-hypertensive effect of a new beta-blocking agent pindolol compared with chlorthalidone.
Europ. J. clin. Pharmacol. 5, 210 (1973).
- 161 SCHAZ, K., W. SIMON und D. GANTEN: Pharmakologie und praktische Aspekte der Therapie mit Betarezeptorenblockern.
Therapiewoche 30, 4417 (1980).
- 162 SCHLOBMANN, K.: Konzentration im Plasma und Clearance von N-(4'-Chlor-3'-sulfamoyl-benzolsulfonyl)-N-methyl-2-aminomethyl-2-methyl-tetrahydrofuran und N-(4'-Chlor-3'-sulfamoyl-benzolsulfonyl)-N-methyl-2-aminomethyl-2-methyl-5-oxo-tetrahydrofuran.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 17, 688 (1967).
- 163 SCHMIDT, F.L.: Herzschlagfrequenz und Leistung.
Karger, Basel 1973.
- 164 SCHWAB, M. und H. IMMICH: Ergebnisse einer klinisch-pharmakologischen Gemeinschaftsuntersuchung mit einem neuen Saluretikum. In: Heilmeyer, L., H.J. Holtmeier, E.S. Mazzei und F. Marongiu (Hrsg.): Diureseforschung - Fortschritte auf dem Gebiete der inneren Medizin.
Thieme, Stuttgart 1967; p. 141.
- 165 SEEDAT, Y.K., and E. STEWART-WYNNE: Clinical experiences with prindolol (Visken) in the therapy of hypertension.
S. Afr. med. J. 46, 1524 (1972).
- 166 SIMPSON, F.O., and H.J. WAAL-MANNING: Hypertension and β -adrenergic blockade.
New Horizons Med. 1, 59 (1970).
- 167 SMIRK, F.H.: Casual and basal blood pressures. IV. Their relationship to the supplemental pressure with a note on statistical implications.
Brit. Heart J. 6, 176 (1944).
- 168 STURM, A.: Arterielle Hochdruckerkrankungen.
Steinkopff, Darmstadt 1970.
- 169 THORPE, P.: A controlled study of prindolol (Visken) in hypertension.
Med. J. Aust. 2, 306 (1972).

- 170 TOBIAN, L.: Why do thiazide diuretics lower blood pressure in essential hypertension.
Ann. Rev. Pharmacol. 7, 399 (1967).
- 171 TRAPOLD, J.H., A.J. PLUMMER, and F.F. YONKMAN: Cardiovascular and respiratory effects of serpasil, a new crystalline alkaloid from rauwolfia serpentina benth, in the dog.
J. Pharmacol. exp. Ther. 110, 205 (1954).
- 172 TURNER, A.S., and J.S. PEEL: An evaluation of hypotensive agents.
Med. J. Aust. 2, Suppl. (Sept.16); 1972; p. 48.
- 173 UEXKÜLL, Th. von: Psychophysiologische Probleme der essentiellen Hypertonie. In: Fellinger, K.: Funktionsabläufe unter emotionellen Belastungen. Symposium Wien 1963;
Karger, Basel 1964.
- 174 VAKIL, R.J.: A clinical trial of rauwolfia serpentina in essential hypertension.
Brit. Heart J. 11, 350 (1949).
- 175 VARNAUSKAS, E.: Studies in hypertensive cardiovascular disease with special reference to cardiac function.
Scand.J.clin.Lab.Invest. 7, Suppl. 17 (1955); p. 1.
- 176 VARNAUSKAS, E., G. CRAMER, R. MALMCRONA, and L. WERKÖ: Effect of chlorothiazide on blood pressure and blood flow at rest and on exercise in patients with arterial hypertension.
Clin. Sci. 20, 406 (1961).
- 177 VEDIN, J.A., C.-E. WILHELMSSON, and L. WERKÖ: Comparative study of alprenolol and methyldopa in previously untreated essential hypertension.
Brit. Heart J. 35, 1285 (1973).
- 178 WAAL-MANNING, H.J.: Effect of equivalent antihypertensive doses of mefruside and cyclopenthiazide on serum electrolytes, uric acid and glucose tolerance in hypertensive patients.
Clin. exp. Pharmacol. Physiol. 2, 141 (1975).
- 179 WAAL-MANNING, H.J.: Pindolol in hypertension, twice-daily versus thrice-daily dosage.
Med. J. Aust. 2, 274 (1975).
- 180 WAAL-MANNING, H.J., and F.O. SIMPSON: Pindolol: A comparison with other antihypertensive drugs and a double-blind placebo trial.
NZ. med. J. 80, 151 (1974).

- 181 WAGNER, H.: Metabolismus von LB 46 beim Menschen und verschiedenen Tierspezies.
Unpublished Sandoz Report 1970.
- 182 WALTER, I., T. KUSUS und H. LYDTIN: Klinische Prüfung eines neuen β -Rezeptorenblockers bei der labilen Hypertonie.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 77, 940 (1971).
- 183 WERNING, C.: Blutdrucksenkung und Reninsuppression durch Beta-Rezeptorenblockade mit Visken^R bei Patienten mit Grenzwerthypertonie.
Med. Klin. 68, 1559 (1973).
- 184 WETTENGEL, R. und H. FABEL: Wirkung verschiedener β -Rezeptorenblocker auf die Ventilation bei Atemwegserkrankungen.
Dtsch. med. Wschr. 95, 1816 (1970).
- 185 WORLD HEALTH ORGANISATION: Arterial hypertension and coronary heart disease: Classification and criteria for epidemiological studies. First report of the expert committee of cardiovascular disease and hypertension.
Techn. Rep. Ser. 168, (1959).
- 186 WILCOX, R.G.: Randomised study of six beta-blockers and a thiazide diuretic in essential hypertension.
Brit. med. J. 2, 383 (1978).
- 187 WILKINS, L.: New drug therapie in arterial hypertension.
Ann. intern. Med. 37, 1144 (1952).
- 188 WILLEMS, D.: Arbeitsbelastung und Hypertonie unter besonderer Berücksichtigung einer neuen Arzneimittelkombination.
In: Sarre, H. (Hrsg.): Hypertonie - Pathogenese, Klinik und Therapie.
Schattauer, Stuttgart - New York 1969; p. 305.
- 189 WOLLHEIM, E. und J. MOELLER: Hypertonie. In: Handbuch der inneren Medizin, 4. Aufl., Bd IX/5 (1960); p. 1.
- 190 YAMAMOTO, J., A. SEKIYA, and H. MAEKAWA: Effects of several β -blockers on blood pressure in the rat.
Japan J. Pharmacol. 25, 465 (1975).
- 191 ZERZAWY, R. und K. BACHMANN: Anwendung neuer Halbleiterbauelemente für die Signalübertragung in der Blutdrucktelemetrie.
In: Demling, L. und K. Bachmann (Hrsg.): Biotelemetrie, Symposium am 29./30. November 1968 in Erlangen;
Thieme, Stuttgart 1970; p. 202.

Ich möchte besonders Herrn Prof. Dr. B. Krönig für die Überlassung des Themas, die Anleitung bei den blutdrucktelemetrischen Messungen und die Unterstützung bei der Abfassung der vorliegenden Arbeit danken. Mein Dank gebührt weiterhin Frau K. Tzschaschel für ihren Rat bei der technischen Erstellung der Arbeit sowie auch Frau B. Busch, die alle photographischen Arbeiten mit Sorgfalt ausgeführt hat.

Mainz, im August 1980

Günter Fries

Meinen lieben Eltern und meiner
Frau Elisabeth in Dankbarkeit gewidmet

LEBENS LAUF

Ich wurde am 14. Juni 1948 als zweites Kind des Lehrers Paul Fries und seiner Ehefrau Ernestine, geb. Haffner, Lehrerin, in Neustadt a.d. Weinstraße geboren.

Nach dem Besuch der Grundschule in 6731 Neidenfels wechselte ich 1960 in das staatliche Leibniz-Gymnasium in Neustadt a.d. Weinstraße über. Hier legte ich 1968 das Abitur ab.

Nach einem Jahr Tätigkeit als Apotheker-Praktikant begann ich 1969 mit dem Medizinstudium an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz. Hier legte ich 1970 die naturwissenschaftliche Vorprüfung, 1972 die ärztliche Vorprüfung und 1975 das medizinische Staatsexamen ab.

Meine Medizinalassistentenzeit absolvierte ich an der 1. Med. Klinik der Universität Mainz, im St. Rochus-Krankenhaus in Mainz-Mombach und am Pharmakologischen Institut der Universität Mainz.

Der Approbation als Arzt (1976) folgte die Einberufung als Stabsarzt zur Bundeswehr. Nach Beendigung des Wehrdienstes übernahm ich im April 1978 eine chirurgische Assistentenstelle im Krankenhaus Paulinenstift in Wiesbaden, wo ich z.Z. unter der Leitung von Prof.Dr.med.R.Loth tätig bin.

Ich bin seit 1976 verheiratet und habe einen 2jährigen Sohn.

